

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 107

Essai sur le système des « Cellules claires » de Feyrter

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

JUILLET 1955

PAR

ANDRÉ PAGÈS

né le 27 mars 1927 à Montpellier

Ancien externe des Hôpitaux de Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examineurs de la Thèse	{	MM. P. CAZAL, professeur, <i>Président.</i>	}	<i>Assesseurs.</i>
		J. TURCHINI, professeur		
		PUECH, professeur		
		LAMARQUE, professeur		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE PAUL DEHAN

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 107

Essai sur le système des « Cellules claires » de Feyrter

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

JUILLET 1955

PAR

ANDRÉ PAGÈS

né le 27 mars 1927 à Montpellier

Ancien externe des Hôpitaux de Montpellier

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE



Examineurs de la Thèse	{	MM. P. CAZAL, professeur, <i>Président.</i>	{	<i>Assesseurs.</i>
		J. TURCHINI, professeur		
		PUECH, professeur		
		LAMARQUE, professeur		

MONTPELLIER
IMPRIMERIE PAUL DEHAN

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs honoraires

MM. GALAVIELLE, VILLARD, GRINFELTT, L. RIMBAUD, BOUDET,
EUZIÈRE, *doyen honoraire*, J. DELMAS, MARGAROT.

Professeurs

Chaires

Anatomie	MM. LAUX.
Histologie	TURCHINI, <i>assesseur</i> .
Physiologie	HÉDON.
Physiologie appliquée	LOUBATIÈRES.
Chimie biologique médicale et toxicologie.....	CRISTOL.
Physique médicale.....	PECH.
Anatomie pathologique et médecine expérimentale..	BAUMEL.
Microbiologie	CARRÈRE.
Hist. naturelle méd., parasitol. et méd. exotique...	HARANT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	PAGÈS.
Thérapeutique et clinique des maladies infectieuses...	JANBON.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	BERT.
Hygiène	CARRIEU.
Médecine légale et médecine sociale.....	FOURCADE.
Technique opératoire et chirurgie expérimentale...	LAPEYRIE.
Pathologie et clinique propédeutique chirurgicales....	MOURGUE-MOLINES.
Pathologie et clinique propédeutique médicales.....	PUECH.
Clinique médicale	GIRAUD, <i>doyen</i> .
—	BOULET.
Clinique chirurgicale.....	LAPEYRE.
—	AIMES.
Clinique obstétricale.....	CADERAS DE KERLEAU.
Clinique des maladies mentales et nerveuses.....	LAFON.
Clinique des maladies des enf. et hyg. du 1 ^{er} âge.....	CHAPTAL.
Clinique de dermatologie et syphiligraphie.....	P. RIMBAUD.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	ETIENNE.
Clinique urologique.....	TRUC.
Clinique gynécologique.....	ROUX.
Clinique ophtalmologique.....	DEJEAN.
Clinique d'oto-rhino-lar. et chir. maxillo-faciale..	TERRACOL.
Clinique de la Tuberculose	VIDAL.
Electro-radiologie	LAMARQUE.

Professorat à titre personnel

Histologie	GRANEL.
------------------	---------

Professeurs sans chaire

Pathologie médicale.....	BOUCOMONT.
Chimie et physico-chimie biologiques	BÉNÉZECH.
Hématologie médicale et anatomie pathologique	CAZAL.

Maîtres de conférences agrégés et agrégés en exercice

MM.	MM.
Anatomie..... GUERRIER,	Chirurgie..... JOYEUX, <i>agr.</i>
<i>m. de c. agr.</i>	— NÈGRE, <i>agr.</i>
Microbiologie..... RENOUX <i>m. de c. agr.</i>	— ROMIEU, <i>agr.</i>
Pathol. experim..... PASSOUANT, <i>m. de c. agr.</i>	Electro-Radiologie BÉTOULIÈRES.
Médecine..... SERRE,	Neuro-chirurgie..... Gros, <i>agr.</i>
— BALMÈS,	Obstétrique DURAND, <i>agr.</i>
— BERTRAND,	Ophtalmologie VIALLEFONT, <i>agr.</i>
— LATOUR,	Odonto-stomat..... N...,
— N..	

Chargé de cours à titre permanent

Propédeutique médicale	COLL DE CARRERA, <i>agrégé libre.</i>
------------------------------	--

Enseignements complémentaires

Des conférences annexes régulières renforcent l'enseignement de base de ces diverses disciplines. D'autres assurent des enseignements complémentaires (embryologie, sérologie, chirurgie de la tuberculose, clinique gastro-entérologique, cardiologie, médecine exotique, anesthésiologie, odonto-stomatologie, médecine du travail, biologie de l'éducation physique, etc...).

A MON PERE

Le Professeur PAUL PAGES

qui m'a convaincu qu'à l'ère des techniques
rien de solide ne peut être conçu que dans la
clarté de la Biologie et de la Pathologie
générales.

Très affectueusement.

PRÉFACE

Considérer l'organisme comme un tout homogène implique l'individualisation de systèmes qui en réalisent l'unité, de systèmes « intégrateurs » pourrait-on dire. Certains sont bien connus et procèdent par une « intégration de commande » : ce sont le système nerveux et le système endocrinien ; un tissu quelconque, si différencié soit-il, reçoit des filets nerveux et des hormones. D'autres systèmes intégrateurs au contraire constituent un terrain trophique commun à tous les organes : ce sont le conjonctif et le sang unis par une partie commune, le système réticulo-histiocytaire. Les épithéliums paraissent exclus des systèmes intégrateurs, chacun étant trop différencié, trop adapté aux fonctions de l'organe qu'il constitue. A. PAGÈS nous fait connaître aujourd'hui dans les épithéliums un système cellulaire diffus, dont les éléments, s'ils s'adaptent dans chaque organe aux fonctions locales, gardent cependant une unité d'ensemble suffisante à leur donner un comportement global et des réactions identiques.

Ce « système polyodocytaire » est la généralisation du « système des cellules claires » décrit par FEYRTER. Les travaux de cet auteur ont fait connaître la présence, dans certains épithéliums, de cellules à cytoplasme très clair, disposées sans continuité avec les cellules épithéliales, pouvant s'enfoncer dans l'épithélium et proliférer pour donner des formations « para-épithéliales » variables selon les organes. A. PAGÈS a retrouvé ces cellules, non seulement dans les localisations reconnues par FEYRTER et ses

élèves, mais aussi dans l'épendyme et les plexus choroides. Il a pu confirmer les travaux de FEYRTER et d'autres auteurs assimilant aux cellules claires les cellules argentaffines de NICOLAS-KULTSCHITZKY, les cellules de HÜRTHLE et les cellules parafolliculaires de NONIDEZ, certaines cellules de l'appareil respiratoire, du rein, de l'appareil génital, certaines cellules myothéliales mammaires. L'existence des « précurseurs non clairs » des cellules claires l'a mené à proposer un autre nom : il a choisi celui de polyodocytes, marquant ainsi les potentialités évolutives de ces cellules, et celui de système polyodocytaire.

A l'unité morphologique se superpose une unité physiologique, les polyodocytes ayant probablement un rôle endocrinien, variable selon les organes où ils se trouvent ; ils réagissent aux mêmes stimulations hormonales, en particulier à l'antehypophyse, ainsi que A. PAGÈS l'a montré expérimentalement. L'unité est peut-être aussi embryologique : la formation à partir des crêtes neurales est probable, ce qui rapproche le système polyodocytaire d'un autre système de cellules immigrées dans certains épithéliums, le système mélanique.

Enfin, la richesse du système polyodocytaire peut expliquer certaines constatations pathologiques, comme la polyadénomatose endocrinienne ou syndrome de LLOYD, et permet surtout de comprendre les tumeurs d'aspect épithélio-conjonctif, telles que les tumeurs mixtes et les carcinosarcomes.

Dans ce travail très documenté, A. PAGÈS a synthétisé tous ces faits après les avoir présentés dans un ordre logique. Il a réalisé une étude histologique, expérimentale et pathologique de toutes les localisations des polyodocytes. Grâce à lui une certaine unité se dégage de l'ensemble des épithéliums. Tous les histologistes et pathologistes lui sauront gré d'avoir développé et fait connaître la conception nouvelle et originale du système polyodocytaire.

P. CAZAL.

PREMIERE PARTIE

ÉTAT PRÉSENT DU SYSTÈME DES CELLULES CLAIRES

Sous ce titre général, nous grouperons non seulement un historique de la découverte du système des cellules claires, mais aussi une revue des critiques qui ont pu être formulées à son égard. Nous y joindrons également les quelques réflexions personnelles qui nous ont été suggérées par nos premiers contacts avec cette question et qui nous ont déterminé à entreprendre le présent travail. Cette première partie comprendra les chapitres suivants :

CHAPITRE PREMIER : LE SYSTEME DES CELLULES
CLAIRES : DONNEES ACTUELLES.

CHAPITRE II : DISCUSSION CRITIQUE ET ORIENTA-
TION PERSONNELLE.

LE SYSTÈME DES CELLULES CLAIRES : DONNÉES ACTUELLES

I. — ASPECT MORPHO-TOPOGRAPHIQUE

Il convient, avant toute chose, de définir le terme de « système de cellules claires » avec lequel on n'est pas très familiarisé en France et qui, avouons-le, n'est pas extrêmement évocateur. En fait, il met en avant le caractère particulier des éléments qui le composent : l'aspect optiquement vide ou très finement fibrillaire du cytoplasme. C'est d'abord cela qui a attiré l'attention de FEYRTER, alors qu'il étudiait l'épithélium du canal excréteur pancréatique (1931-1938). Ce conduit possédait donc une double composante : les cellules cylindriques classiques et les cellules claires. Mais, si leurs types différaient, leur topographie était, elle aussi, distincte. Les secondes se présentent, en effet, comme enclavées entre les premières et ceci au voisinage de leur extrémité la plus éloignée de la lumière du conduit.

A ces caractères morphologiques et topographiques devait s'en ajouter bientôt un troisième, évolutif. L'auteur germanique a montré que les cellules claires, par un véritable processus de dégagement, s'échappent du contexte épithélial. L'étirement cytoplasmique nécessaire à cette évasion peut laisser persister un pont de substance, plus ou moins large, entre la cellule claire et l'épithélium canaliculaire. Mais la scission peut être totale et la cellule claire devient alors entièrement libre dans le tissu conjonctif sous-jacent. Ce mécanisme de migration, qui donne l'impression d'un

véritable bourgeonnement de la paroi du canal excréteur, a été baptisé « endophytie » par FEYRTER. Poussant plus loin encore ses investigations, il montra avec diverses techniques histologiques les affinités communes des cellules claires et des éléments formant les îlots de Langerhans. Dès lors, il était logique de leur attribuer une signification fonctionnelle identique et le nom d'*organe insulaire du canal pancréatique*, donné à l'ensemble des cellules claires situées dans la paroi canaliculaire, se justifiait parfaitement. Mais cette découverte, déjà fort intéressante en soi, prenait, en la transposant du plan de la morphologie à celui de la nosologie, un tout autre relief. En effet, si les cellules claires sont identiques aux éléments insulaires, il faut bien admettre que la glande endocrine telle qu'on la conçoit habituellement, c'est-à-dire bien limitée, compacte, presque toujours macroscopiquement visible, ne représente en fait qu'une modalité. A côté d'elle, prend place, désormais, un autre type de formation également douée d'un pouvoir de sécrétion interne, mais, ici, constitué par des éléments épithéliaux disséminés, isolément ou en petits amas, décelables au seul microscope. On accède de la sorte au concept d'un *système endocrinien périphérique diffus ou système des cellules claires*.

Il est bien évident que cette conception ne mériterait même pas d'être citée, si elle avait été suggérée à FEYRTER par les seules constatations rapportées au début de ce chapitre. Mais cet auteur a très rapidement rapproché les données fournies par l'étude du pancréas de la description de certains éléments connus depuis longtemps dans le tractus intestinal (1). Ce sont des cellules à cytoplasme également clair contrastant avec celui des cellules épithéliales communes voisines. Elles ont la même topographie à la base de l'épithélium que les éléments clairs pancréatiques. Elles

(1) Notons qu'il y a continuité à travers la papille duodénale entre la structure du canal pancréatique et celle de l'épithélium digestif, en sorte que ce n'est pas seulement une analogie morphologique des seuls éléments clairs, mais aussi l'analogie du « plan structural » des deux organes qui a inspiré à FEYRTER la pensée d'une homologie, cette analogie structurale se poursuivant d'une manière continue.

peuvent, enfin, bourgeonner et émigrer, comme l'a montré MASSON (1924), dans la muqueuse et la sous-muqueuse, au contact des plexus nerveux hyperplasiés. Suivant qu'on considère l'affinité de ces cellules pour l'argent ou le chrome, le nom de système des cellules argentaffines, ou d'organe à cellules jaunes ou entérochromaffines a été employé. Si cellules claires du canal pancréatique et cellules argentaffines ont de nombreux caractères communs (y compris l'argentaffinité), il s'en faut cependant que l'homologie entre elles soit absolue. Cela ressort d'études histochimiques poussées et FEYRTER ne s'y est pas laissé prendre. Il voit dans les ressemblances entre ces deux types d'éléments beaucoup plus la preuve d'une analogie fonctionnelle que celle d'une identité morphologique. Néanmoins, la confrontation était riche d'enseignement et la nécessité d'une recherche systématique des cellules claires dans les muqueuses du revêtement interne se faisait impérieuse. Or, leur présence put rapidement être affirmée au sein de la muqueuse utérine. Malgré cette confirmation, FEYRTER ne fut pas initialement suivi. Seul PATZELT, de Vienne, partagea ses convictions en 1939, lors de la 47^{me} Session de la Société Allemande d'Anatomie. Mais, par la suite, un nombre important de travaux dus soit à FEYRTER lui-même, soit inspirés par lui, soit réalisés par des auteurs totalement étrangers à son école, devaient confirmer la justesse de la conception de l'auteur allemand. Remarquons, également, que certaines constatations faites très longtemps auparavant par divers chercheurs, et dont l'interprétation était demeurée obscure, ont pu recevoir une explication satisfaisante grâce aux éléments nouveaux fournis par FEYRTER.

Aussi à l'heure actuelle, la répartition des cellules claires peut-elle être envisagée de la façon suivante : BAUMANN (1939) a montré leur existence dans *le pancréas* de plusieurs mammifères, ALTMANN, également, mais en mettant l'accent sur la ressemblance des cellules claires avec celles des glomérules carotidien et aortique (1940). Même constatation sous la

plume de FERNER (1938 et 1942), de WALRAFF (1942) et de STESSICK (1942). Ces deux derniers auteurs ont envisagé plus particulièrement les affinités histochimiques des cellules claires, notamment avec le fer au tannin. *Les cellules claires de la muqueuse gastrique*, signalées dès 1927 par HAMPERL, ont fait l'objet d'une étude de FEYRTER et CÉRANKE (1948), surtout chez les sujets atteints d'anémie pernicieuse. SAFAR, deux ans après, a montré le développement du système argyrophile gastrique au cours de l'urémie. On peut également citer le travail de SHARPLES (1945), d'autant plus digne d'attention que cet auteur et FEYRTER ignoraient mutuellement leurs recherches respectives. Toujours dans le domaine digestif, une structure identique avait été décrite, dès 1936, par ERSPAMER, puis par CHRISTIE (1954) dans *la vésicule biliaire* et par ALTMANN et BUCHNER dans la muqueuse du canal excréteur des *glandes salivaires*.

Le mérite de la description de cellules claires dans *l'appareil respiratoire* revient incontestablement à FROHLICH en 1948. Il a montré leur existence, toujours avec les mêmes caractères morphologiques, depuis l'épithélium trachéo-bronchique jusqu'à la jonction inter-bronchiolo-alvéolaire. Elles semblent, d'ailleurs, beaucoup plus fréquentes à ce niveau. De plus, on peut en découvrir aussi dans les glandes annexées à la muqueuse et dans leurs canaux excréteurs (2). FROHLICH insiste, comme ALTMANN, comme BUCHNER, sur l'analogie de ces éléments et de ceux du glomus carotidien ou du glomus aortique. Mieux encore, il montre, en utilisant les techniques de l'argent de BIELCHOWSKY-BOEKE, que chaque cellule claire reçoit à l'intérieur de son cytoplasme une petite fibre nerveuse qui va se ramifier au voisinage du noyau. Si ce détail de structure n'est pas toujours nettement visible avec d'autres méthodes argentiques (celle de GROS-SCHULTZE par exemple) celles-ci permettent de constater au moins l'affinité pour l'argent

(2) On a trouvé des cellules basales argyrophiles dans la muqueuse nasale (JARVI, FEYRTER) au cours de certains états pathologiques (tumeurs papillaires, inflammations chroniques).

des cellules claires bronchiques. Une nouvelle preuve de l'existence de ces dernières est fournie indirectement par l'histopathologie. HAMPERL a signalé, en 1951, cette argyrophilie dans les carcinoïdes bronchiques que FEYRTER considère comme un type de néoformation développé à partir des cellules claires.

Des constatations identiques ont été faites en ce qui concerne *l'appareil urinaire*. Il y a des cellules claires dans l'urètre et les glandes annexes. On en trouve aussi, et c'est là un point de première importance, dans le rein. C'est essentiellement sur le segment intermédiaire du tube urinaire que FEYRTER les a rencontrées. Elles s'y présentent sous forme d'amas intertubulaires, déjà signalés par BECHER et rapprochées par lui des corpuscules épithélioïdes découverts par GOORMAGTIGH dans la musculuse de l'artère afférente glomérulaire. Or, en 1907, PETER avait signalé l'existence d'un bourgeonnement de l'épithélium tubulaire, dans lequel il ne voyait, d'ailleurs, qu'un phénomène purement mécanique. Il appartenait à FEYRTER de faire la synthèse de ces différents travaux, en montrant la parenté cyto-chimique de ces amas intertubulaires et juxtaglomérulaires avec les cellules claires. On ne saurait s'étonner que ces éléments se voient de façon particulièrement nette au cours de l'hypertension artérielle et en particulier dans le petit rein rouge artérioscléreux. Poussant jusqu'au domaine de l'histopathologie, FEYRTER pense qu'il est vraisemblable que les tumeurs rénales dites « hypernéphromes » naissent à partir des bourgeons endophytiques du segment intermédiaire. D'autres cellules du même type ont pu être observées, mais en général isolées, dans l'épithélium des segments intercalaires (ALTMANN, FROHLICH) ainsi qu'entre les pièces intercalaires et les glomérules de voisinage. Le diagnostic entre ces éléments et les amas cellulaires de BECHER est assuré par l'utilisation de la méthode de DA FANO (FROHLICH). Pour compléter les faits se rapportant aux cellules claires urinaires, nous citerons encore les travaux de LUDWIG en 1943, de FERENCZY et SCHUTZ en 1944, enfin de NEUMANN en 1949.

L'appareil génital comprend de même une composante à cellules claires. Nous avons eu déjà l'occasion de signaler que FEYRTER en avait trouvé dans la muqueuse utérine et tubaire. Il a pu également en déceler dans les glandes de Bartholin et montrer leur abondance, à l'état pathologique, au cours de l'hyperplasie glandulo-kystique et dans les polypes utérins. BUCHNER a confirmé ce dernier point. L'existence des cellules claires utérines a été également prouvée par GIESEMANN, en 1942, chez la femme et divers mammifères (brebis, génisse, vache). Chez cette dernière, il a vu les éléments clairs modifier leur position au cours du cycle. D'abord visibles surtout dans l'épithélium superficiel, ils passent, à l'acmé du cycle, avec l'intumescence progressive de la muqueuse, dans la profondeur des culs-de-sac glandulaires. Si la technique de GROS-SCHULTZE n'a pas permis à cet auteur une imprégnation à l'argent des cellules claires, elle a donné de bons résultats à SCHLEMMINGER pour les éléments clairs de la trompe de la vache. Ce dernier chercheur en a également noté de façon constante chez la femme, la brebis et la truie. Il les a retrouvées chez des embryons humains de 5 mois et chez des nouveau-nés (1942).

Chez l'homme, les cellules claires prostatiques ont été étudiées par PRETL en 1944. Elles sont visibles avant la naissance et persistent chez le vieillard. Leur caractère argentaffine est aisément mis en évidence avec les techniques de GROS-SCHULTZE ou de MASSON-HAMPERL. Elles présentent, enfin, une fluorescence jaune très particulière au microscope spécial, constatation déjà faite par HAMPERL en ce qui concerne les cellules jaunes intestinales. FEYRTER considère qu'il y a peu de cellules claires dans les néoformations prostatiques du type adénomyome, alors qu'elles paraissent proliférer nettement dans les carcinomes.

Nous rapprocherons de ces éléments clairs de la sphère génitale mâle ou femelle, ceux des *glandes mammaires*, mis en évidence en 1947 par FEYRTER et VOGLER. Il faut ajouter que, pour FEYRTER, le revêtement cutané possède

également des cellules claires, non seulement dans les glandes (sudoripares et mammaires, car pour les glandes sébacées, de type holocrine, il en va autrement), mais dans le réseau malphigien épidermique, sous les espèces d'éléments renflés, à corps cytoplasmique ramifié, dendritique, qui apparaissent comme vides avec les techniques ordinaires, et s'imprègnent par l'argent. Ces cellules siègent dans la couche basale et représenteraient les mélanoblastes de BLOCH. Ce double caractère les distingue des cellules épidermiques de LANGHERANS qui se voient dans les couches supérieures du réseau malphigien, ne renferment pas de mélanine et ne sont mises en évidence que par les méthodes à l'or.

Tous les organes envisagés jusqu'à maintenant présentaient une sécrétion externe isolée ou associée, dans le seul cas du pancréas, à un processus d'élaboration hormonale. Cette dernière éventualité permettait déjà de soupçonner l'existence de cellules claires au sein de glandes purement endocrines. De fait, on doit à ALTMANN la reconnaissance, en tant que cellules claires, d'éléments déjà décrits par différents auteurs (BADER 1876, NONIDÉZ 1932) dans la *thyroïde* du chien. ALTMANN a montré dans celle de l'homme et de divers animaux (chat, lapin, cobaye, rat) l'existence de gros éléments pâles, à noyau central rond, de taille supérieure à celle des cellules folliculaires communes. Elles se voient aussi bien dans la paroi folliculaire qu'à son contact, ou même détachées dans les espaces interfolliculaires, où elles forment des amas. De plus ALTMANN trouve des éléments très acidophiles à cytoplasme homogène, représentant selon lui des types dégénératifs de cellules claires. Ces dernières se rencontrent aussi dans l'épithélium des vestiges du canal thyro-glosse et, dans ce cas, sont tout à fait comparables à celles du canal pancréatique. Comme celles-ci, elle prennent peu l'argent avec la méthode de MASSON-HAMPERL, mais le fixent avec celle de GROS-SCHULTZE. Etudiant leur comportement au cours de la stimulation thyroïdienne par la T. S. H. chez le lapin et le cobaye, ALTMANN

voit le nombre de cellules claires augmenter. Après l'arrêt de l'hormone, il constate une multiplication des amas interfolliculaires et un déplacement des formes acidophiles dites dégénératives. Enfin, cet auteur tend à admettre que les cellules claires interfolliculaires résultent du bourgeonnement de l'épithélium, bien qu'il ne puisse rejeter formellement la possibilité d'une pénétration à l'intérieur des follicules d'éléments clairs extra-folliculaires (théorie de l'immigration). Cette description devait suggérer un rapprochement avec les cellules considérées comme « neuro-hormonales » par SUNDER-PLOSSMANN, également dans la thyroïde et surtout après activation glandulaire. BUCHNER et FROHLICH ont fait cette comparaison et constatent, sans rien affirmer cependant, qu'il semble s'agir de cellules du même type. SUNDER-PLOSSMANN assimile les deux ordres d'éléments, observe le processus de bourgeonnement épithélial, mais critique l'interprétation qu'en donne FEYRTER, estimant avoir : « reconnu dans l'endophytie une induction ou une excitation (exercée par) des cellules neuro-hormonales, c'est-à-dire des éléments ectodermiques, sur l'épithélium endodermique, phénomène qui ne se produit que dans des conditions tout à fait déterminées... L'endophytie n'est pas à l'origine du processus, mais plutôt à son terme et elle n'est en aucun cas le berceau de ces cellules qui centrent l'intérêt et que nous avons appelées « neuro-hormonales »... Nous ne trouvons pas jusqu'ici, chez FEYRTER, mention d'une technique neuro-histologique spéciale pleinement productive ; nous saluerions avec joie le recours de sa part à une telle technique et nous ne doutons pas qu'alors il réviserait sa conception de l'endophytie ». D'après BUCHNER et FROHLICH, il serait toutefois nécessaire d'avoir à l'esprit, pour juger de l'importance de cette opinion, la critique faite par ROMEIS des travaux de SUNDER-PLOSSMANN sur la maladie de Basedow, critique sévère limitant fortement la portée de l'argumentation de ce dernier auteur.

Si nous regroupons, maintenant, les éléments fournis de façon fragmentaire par tous les chercheurs que nous.

avons cités, nous pouvons reconnaître aux cellules claires deux grands types de caractéristiques :

1° *Topographique.*

Les éléments de ce type ne se cantonnent pas à un organe isolé ou à un seul système. On les retrouve, à l'heure actuelle, dans le tractus digestif et certaines de ses annexes, dans la glande mammaire, dans l'arbre urinaire, dans l'appareil génital des deux sexes, dans le corps thyroïde, dans l'appareil respiratoire. Si cette diffusion est grande (et la liste des localisations n'est certainement pas close) c'est, par contre, toujours au sein, au contact ou au voisinage immédiat d'un épithélium cubique ou cylindrique que les cellules claires apparaissent et il est très vraisemblable que ces différentes positions répondent à des stades évolutifs successifs.

2° *Morphologique.*

Le grand dénominateur commun de ces cellules est l'inaptitude de leur cytoplasme à fixer les colorants usuels, d'où leur aspect clair si particulier. Par contre, il est impossibles d'élever l'argyrophilie à la hauteur d'un critère histologique. Nous avons vu, chemin faisant, qu'entre les mains des divers auteurs des techniques argentiques comme celles de BIELCHOWSKY-GROS et de GROS-SCHULTZE donnaient des résultats divergents. Au demeurant, l'argyrophilie, écrit FEYRTER, « ne caractérise à peu près jamais une variété cellulaire déterminée, oxyphile, basophile ou chromophobe ». Il est cependant nécessaire de remarquer que l'inconstance des résultats paraît, en partie au moins, fonction de la variété topographique des cellules claires étudiées. C'est ainsi que FEYRTER a lui-même noté que l'argyrophilie se voit à peu près exclusivement dans l'épithélium endodermique.

Quelques remarques générales trouvent ici leur place. Il y a, tout d'abord, relativement peu d'éléments capables d'en imposer pour des cellules claires. Nous citerons seulement les polynucléaires dont le diagnostic est assez vite

fait, mais il est nécessaire d'insister plus longuement sur les mastocytes, en raison de leur propriété de migration à travers les tissus. NONIDZ s'était heurté à cette difficulté déjà dans la thyroïde et FROHLICH a pu être gêné par de tels éléments. En cas de litige, la solution est, évidemment, fournie par l'emploi des couleurs basiques d'aniline. On sait que les mastocytes se colorent métachromatiquement avec elles, propriété que ne possèdent pas les cellules claires. Citons, encore à ce propos, FEYRTER : « dans tout épithélium où j'ai décrit les cellules claires épithéliales, j'ai découvert aussi par ailleurs des cellules migratrices mononuclées, avec un corps cellulaire souvent volumineux, qui proviennent du stroma sous-épithélial et j'ai de bonne heure attiré l'attention sur elles. A mon avis, elles ne sauraient en aucun cas être une occasion de méprise ou de confusion, du seul fait dont se comporte leur noyau ».

Les deux caractères de diffusion et d'identité morphologique dégagés plus haut permettent de suivre FEYRTER lorsqu'il propose de réunir en un système biologique les cellules claires décrites dans divers territoires. On peut admettre, et l'expérience scientifique l'a montré en maintes occasions, que des fonctions physiologiques analogues sont exercées par des structures identiques. Mais alors, ne devons-nous pas tenir compte des différences cytologiques que nous avons signalées au passage ? Loin de voir là un argument infirmant la conception de FEYRTER il semble, comme cet auteur l'a lui-même souligné, que les éléments qui donnent à chaque variété de cellules claires une physiologie propre prouvent, qu'à côté du rôle physiologique d'ensemble dévolu au système, il existe des aptitudes fonctionnelles particulières à chaque territoire. Ceci explique en partie pourquoi le nom de *système des cellules claires*, qui a le mérite de se fonder sur un caractère collectif, a été proposé en dépit d'une certaine imprécision. « Aucun des organes à cellules claires, dit FEYRTER, n'est identique à un autre, chacun a sa note locale particulière ».

II. — ASPECT EMBRYOLOGIQUE

La preuve ainsi faite que le concept d'un système des cellules claires repose sur des données valables, il convient de s'interroger sur son origine embryonnaire. Initialement, elle paraissait évidente. En effet, MASSON avait envisagé depuis longtemps, en ce qui concerne les cellules argentafines du tube digestif, une origine endodermique. Les premières constatations de FEYRTER, faites au sein d'organes dérivant eux-mêmes du feuillet interne, paraissaient militer dans le même sens. Mais il en fut tout autrement lors de la découverte de cellules claires dans la glande salivaire, par exemple, ou dans le rein. Cependant, bien que l'auteur germanique ait parfaitement réalisé le poids de cet argument, il ne semble pas avoir modifié pour autant son opinion sur la genèse des cellules claires. En 1946, il y restait attaché encore. Il voit une preuve de cette opinion dans le rôle physiologique du deuxième organe insulaire du pancréas, qu'il tient pour constitué par des cellules claires et aussi dans la fonction qu'il assigne à l'organe à cellules claires du rein. Nous reviendrons plus loin sur ce point. Mais nous devons noter ici que des résultats de nature histochemique incitent certains auteurs à rejeter la filiation admise par FEYRTER entre les cellules claires du canal pancréatique et le deuxième organe insulaire du pancréas. FERNER par exemple a constaté qu'avec la technique de GROS-SCHULTZE on obtient une imprégnation argentique du deuxième organe insulaire, tandis que les vraies cellules claires du canal excréteur ne prennent pas l'argent. ALTMANN, BARGMANN, adoptent la même position parce que les deux ordres d'éléments du canal excréteur et de l'organe insulaire (et ces derniers aussi bien dans leurs prestades qu'à l'état de maturité), réagissent différemment aux techniques de coloration. WALLRAFF, STESSICK, avec le fer au tannin suivant le procédé de SALAZAR, trouvent que les cellules claires du canal pancréatique

ne se colorent pas tandis que les cellules insulaires et les cellules épithéliales de revêtement du conduit excréteur prennent le colorant. En sorte que certaines parties des éléments de base de l'interprétation de FEYRTER se trouvent quelque peu ébranlées si elles ne sont pas absolument détruites.

S'il est vrai que l'anatomie pathologique, en montrant le développement, dans certaines muqueuses, intestinale et bronchique notamment, de carcinoïdes provenant de cellules claires locales d'origine incontestablement endodermique plaide en sa faveur, la thèse de l'origine endodermique des cellules claires ne peut cependant pas, dans l'état présent des choses, être admise de manière générale et sans réserves. Il conviendrait à tout le moins, à l'exemple de CAJAL, pour ce qui concerne les cellules interstitielles, de considérer que les cellules claires sont de même provenance que l'organe dans lequel elles siègent et de ne retenir dès lors l'origine endodermique que pour les cellules claires de certains dérivés du feuillet interne. Nous aurons à revenir, dans notre étude critique, sur cet aspect du problème.

A cette conception de l'origine endodermique des cellules claires s'oppose celle de l'origine nerveuse de ces éléments, dont BUCHNER et ALTMANN s'étaient faits les défenseurs et qui a été soutenue ultérieurement par FROHLICH à l'aide d'arguments qui valent d'être mentionnés. Nous avons déjà indiqué que FROHLICH, comme SIMARD l'avait déjà observé pour les cellules argentaffines de l'intestin et ALTMANN pour les éléments clairs de la thyroïde, a constaté que le système des cellules claires trachéo-bronchiques est en rapport, pour chacun de ses éléments, avec une fibrille nerveuse qui se termine, parfois après s'être divisée à l'intérieur du cytoplasme, au voisinage immédiat du noyau ; ces particularités font apparaître la fibrille nerveuse comme appartenant à la voie afférente, comme dotée d'une fonction sensitive. FROHLICH avait souligné d'autre part la ressemblance frappante qu'affectent, avec certaines variétés élémentaires de

formations gustatives, les amas de cellules claires qu'il trouvait dans l'épithélium des voies respiratoires ; il voyait également une analogie de structure entre les cellules claires trachéo-bronchiques et les cellules du glomus carotidien et du glomus aortique. Enfin il fait état du siège de prédilection des cellules claires, non seulement dans l'arbre trachéo-bronchique où il les a observées surtout aux bifurcations du conduit aérien, mais aussi dans le tractus gastro-intestinal et dans le rein, où elles occupent un siège situé « aux zones fonctionnelles intercalaires », c'est-à-dire à la jonction de deux segments anatomo-physiologiques distincts faisant suite l'un à l'autre, comme le segment intercalaire du rein qui unit le glomérule au tube rénal proprement dit.

Toutes ces raisons, qui serviront à étayer une conception particulière et très séduisante du rôle physiologique du système des cellules claires, incitent FROHLICH à considérer ce système comme composé d'éléments de nature nerveuse. Et il voit une preuve de la neurogénie de ces éléments dans le phénomène de « bourgeonnement » des cellules claires intestinales décrit par MASSON : il reconnaît là l'expression d'un « stade syncytial intermédiaire » décrit par BOEKE comme caractéristique du développement des formations neurogènes permanentes et dont les cellules interstitielles de CAJAL passent pour le support. La structure cytologique définitive des cellules claires, en connexion avec des ramifications nerveuses terminales, traduit pour FROHLICH la différenciation de ces éléments en vue d'une fonction de réception. Par assimilation avec les cellules du glomus carotidien et du glomus supra-aortique, que GOORMAGTIGH et WATZKA ont montré appartenir au système para-sympathique, BUCHNER et FROHLICH assignent au système des cellules claires cette même valeur (3).

Ainsi demeurent en présence, sans qu'aucune conciliation se soit établie entre elles, ou que l'une d'elles puisse se

(3) Depuis la rédaction de cet exposé historique nous avons eu connaissance d'un récent travail inspiré par BUCHNER, dans lequel l'auteur, GERTEIS, soutient que les cellules claires du canal pancréatique ne sont que des variétés de l'épithélium normal. Nous aurons l'occasion de revenir sur cette opinion.

prévaloir d'arguments propres à ôter tout crédit à l'autre, deux conceptions sur l'origine embryologique et la nature exacte des cellules claires : celle de FEYRTER qui voit dans ces cellules des éléments épithéliaux d'origine endodermique, celle de BUCHNER et de FROHLICH qui leur assigne une origine neurogène, donc ectodermique, et les tient pour des éléments sensitifs de nature parasymphatique.

A la vérité, on peut trouver, en dehors des éléments qui ont alimenté jusqu'ici la controverse sans permettre de conclure fermement, un certain nombre de documents d'un incontestable intérêt qu'il importe de verser aux débats.

BROUSSY et BARRY, qui ont fait du système entéro-chromo-argentaffine une étude approfondie, résument les notions relatives à son histogenèse dans le paragraphe suivant que nous leur empruntons :

« Selon certains auteurs, les cellules de Nicolas de l'épithélium intestinal seraient des éléments allochtones, d'origine leucocytaire pour les uns (KULTSCHITZKY, BLOCH) ou mésenchymateuse (SCHMIDT, DIAS AMADO) d'origine paragan-glionnaire pour les autres (DOMICH, GLUCKMANN).

En réalité, les recherches précises de la grande majorité des auteurs (CORDIER, CLARA, TEHVER, PATZELT, SIMARD et VAN CAMPENHOUT, VIALLI et ERSPAMER, GHIDINI, TANAKA, NAKAGAWA, SEGI, *etc.*) sur un matériel très hétérogène (homme, cobaye, bœuf, mouton, porc, chien, poulet, séla-ciens, *etc.*) conduisent à considérer que *les cellules argentaffines dérivent, par différenciation directe in situ (autochtone) d'éléments d'origine épithéliale entodermique* (et une note mentionne ici : l'anatomie pathologique confirme parfaitement ces vues) à une époque où le pancréas n'est pas encore fonctionnel, sans que la présence d'éléments nerveux semble indispensable, leur apparition étant marquée par celles des grains spécifiques, mais leur différenciation (dont nous ignorons d'ailleurs le déterminisme) devant précéder celle-ci). (4).

(4) En italique dans le texte.

La notion, défendue par MASSON (1914) et reprise par PARAT (1924) de la naissance par clivage amitotique oblique (donnant une cellule argentaffine de type I ou bipolaire, à pôle apical atteignant la lumière) ou transversal (donnant une cellule argentaffine du type II ou unipolaire, à pôle apical n'atteignant pas la lumière) doit être abandonnée ».

Masson, lui-même partisan, nous l'avons déjà indiqué, de l'origine entodermique des cellules argentaffines intestinales, a complété (et dans une certaine mesure corrigé) sa conception par l'ingénieuse et féconde hypothèse du « neurentoderme ». Il entend par là que les éléments nerveux végétatifs de la muqueuse intestinale proviendraient non du sympathique, mais de l'épithélium digestif lui-même.

« Le neurentoderme ainsi conçu, écrivent J. DURIEUX et P. PERRUCHIO, contiendrait à l'état normal (mais difficilement identifiables) les éléments paraganglionnaires dont les névromes (gânglioneuromes) et les neurocarcinoïdes, véritables paragangliomes, seraient les tumeurs révélatrices, particulièrement au niveau de l'appendice... La conception originale de Masson a été reprise et plus ou moins modifiée ou complétée par de nombreux histologistes, tels que FEYRTER (1931), LITMANN, J. BARRY, et plus récemment VAN CAMPENHOUT (1950) : constitution d'organites neuro-épithéliaux au cours de réactions *pathologiques* particulières de la muqueuse appendiculaire (appendicites neurogènes, plus ou moins distinctes des appendicites inflammatoires). Les cellules de ces organites seraient bien épithéliales, entodermiques, dérivant du fond des glandes de Lieberkühn, mais elles ne deviendraient argento-réductrices et argentaffines qu'à partir du moment où elles sont intranerveuses (après migration) ; ces éléments constitutifs des neuro-carcinoïdes sont alors très comparables aux cellules de KULTSCHITZKY, mais ce serait pourtant pas des cellules de KULTSCHITZKY ayant émigré. Toujours selon VAN CAMPENHOUT, les éléments des neuro-carcinoïdes peuvent se transformer et devenir semblables à des cellules ganglionnaires ou paraganglionnaires, au moins morphologiquement. On rejoint ainsi les « paragangliomes » évoqués par Masson.

En résumé, écrivent encore J. DURRIEUX et P. PERRUCHIO à qui nous empruntons ce passage, l'origine neurentodermique et la nature paraganglionnaire des cellules argentaffines intestinales apparaissent comme admises par de nombreux auteurs en ce qui concerne les éléments pathologiques tumoraux ».

Ces mêmes auteurs proposent à leur tour une interprétation *neurectodermique* ; les cellules de KULTSCHITZKY (auxquelles ils ajoutent certains autres éléments pour constituer un système de KULTSCHITZKY) seraient d'origine schwannique et représenteraient des éléments névrogliaux inclus dans les tissus d'origine entodermique.

Il y a certes entre les deux thèses principales que nous avons vu s'affronter sur la question de la genèse des cellules claires des différences appréciables. Cependant les travaux dont nous avons fait état en dernier lieu tendent à montrer qu'il n'y a pas incompatibilité absolue entre elles. Nous remarquerons en particulier que c'est en s'appuyant sur des données anatomo-pathologiques, comme FEYRTER lui-même, que MASSEON arrive à la notion des cellules neurentodermiques et donc rejoint FROHLICH. Il est vrai que, comme FROHLICH, MASSEON n'envisage qu'un aspect parcellaire du système des cellules claires et que par conséquent ses conclusions ne sauraient, pas plus que celles de FROHLICH, être étendues sans plus à tous les éléments. L'hypothèse que formulent DURRIEUX et PERRUCHIO, d'une immigration dans l'entoderme d'éléments schwanniques, seraient susceptible d'une application plus large. Sans anticiper autrement sur la discussion à venir, nous l'envisagerions nous-mêmes avec quelque faveur. Mais nous avons, avant de prendre parti, à examiner d'abord les opinions qui règnent actuellement sur le rôle physiologique du système des cellules claires.

III. — ASPECT PHYSIOLOGIQUE

On a parfois fait grief à FEYRTER (et il s'en est vigoureusement défendu) de ne présenter de son système des cellules claires qu'une image morphologique. Sans aucun doute il y a quelque injustice dans un tel reproche : non seulement, en effet, c'est à partir des structures que tout morphologistes s'élève à la notion biologique générale des formations étudiées (et FEYRTER a procédé de cette manière en apportant toutes les garanties de rigueur à ses inductions), mais encore il s'est aussi préoccupé d'assez bonne heure, en s'assurant la collaboration de collègues spécialisés, de vérifier par des recherches pharmacologiques et par la méthode expérimentale physiologique les hypothèses dégagées des données histologiques.

Peut-être serait-on plus fondé à regretter que FEYRTER n'ait pas accordé plus d'attention à certains travaux de langue française qui, bien que d'une portée moins vaste que le système très général conçu par lui, n'en sont pas moins, à notre opinion, d'un très grand intérêt pour l'ensemble du problème : nous voulons ici parler de travaux de MASSEX, auxquels FEYRTER a fait sans doute une place dans ses développements (une place à notre gré trop restreinte) ; mais aussi de quelques études d'importance, parmi lesquelles le consciencieux travail de BARRY sur la « cellule argentaffine » (Thèse de Lyon, 1943, N° 169) excellente mise au point, résumée dans une publication de BROUSSY et BARRY déjà citée, des notions de divers ordres acquises sur le système paracellulaire qui a été précisément le point de départ des travaux de FEYRTER. Nous ferons appel à l'importante documentation rassemblée par ces auteurs, ainsi qu'à une très récente publication de J. DURIEUX et P. PERRUCHIO, également consacrée au système argentaffine et déjà citée aussi, qui reprend la question et propose une conception personnelle à maints égards séduisante. Nous pensons ainsi présenter un exposé

qui, sans prétendre à ne pas laisser de lacunes, s'efforce à être aussi complet que possible dans toute la mesure où nous le permettent les circonstances.

Nous exposerons d'abord les idées émises sur la physiologie du système dans son ensemble, et c'est aux conceptions de FEYRTER que nous accorderons la première place. Mais nous ferons par la suite mention des opinions concernant les fonctions du système argentaffine digestif empruntées aux auteurs ci-dessus désignés ainsi que le commandent à la fois l'équité et l'intelligence de la question.

Le titre donné par FEYRTER à sa monographie de 1938 et à la publication plus sommaire qui la résume à la même date : *Sur des organes épithéliaux endocriniens diffus* ne laisse aucun doute sur la pensée de l'auteur quant à la valeur physiologique générale du système cellulaire décrit. Depuis lors, les diverses contributions qui ont été apportées à la question n'ont pas, semble-t-il modifié le point de vue initial et le fait qu'il a cru devoir proposer la dénomination du *système des cellules claires* à la place de celle, adoptée à l'origine, de *système endocrinien périphérique diffus* n'implique nullement de la part de l'auteur une modification de ses idées premières : il traduit simplement l'intention de grouper sous une rubrique commune, justifiée par un trait morphologique commun, un ensemble de formations présentant sans doute des propriétés biologiques analogues, mais différant cependant les unes des autres et possédant « une note locale particulière ». Cette expression de *système des cellules claires* peut certes être critiquée, elle a tout au moins l'avantage, les termes une fois définis, de ne rien préjuger quant au rôle joué par les éléments correspondants.

Nous allons donc exposer d'abord, comme il convient, l'opinion de FEYRTER avec des détails suffisants. Elle découle des constatations suivantes établies dans l'ordre morphologique :

1° Les cellules claires de l'épithélium du canal pancréatique produisent par endophytie des formations juxtacana-

liculaires qui conservent une continuité avec le revêtement muqueux ou s'en dégagent complètement.

2° Ces formations présentent les mêmes caractéristiques, lors de la coloration des coupes, que certaines cellules des îlots de Langherans ; on est donc en droit de les tenir pour un « second organe insulaire » du pancréas, ainsi que les cellules intra-épithéliales d'où elles tirent leur origine ; FEYRTER a employé à l'occasion l'expression « d'organe insulaire du canal » pour désigner cet ensemble.

3° Le système pancréatique des cellules claires, le premier et le plus complètement étudié, peut servir de « modèle », c'est-à-dire d'élément d'appréciation de la valeur biologique des formations similaires rencontrées dans d'autres organes, chacune de celles-ci devant avoir ses propriétés particulières dans le cadre général dénoncé par le modèle.

Ceci posé, voyons les arguments de détail. Les imprégnations argentiques ont montré que l'organe insulaire du canal excréteur se compose, comme les îlots de Langherans eux-mêmes, de cellules argyrophiles et de cellules argyrophobes, les premières s'identifiant suivant VAN CAMPENHOUT, KON, FERNER aux cellules A de l'insulo-pancréas, au moins en gros d'après BURKL. Or, l'hypothèse de TERBRUGGEN, suivant laquelle les cellules claires élaborent le glucagon, facteur glycogénolytique hyperglycémiant (CORI, SUTHERLAND et DUVE, 1948) a reçu une vérification expérimentale de GAEDE, FERNER et KASTRUP (1950). Ces derniers auteurs, après avoir lié le conduit excréteur du pancréas chez le chien et obtenu par là la dégénérescence du tissu exocrine, ont soumis l'animal à une intoxication par l'alloxane qui détruit les cellules B de l'insulo-pancréas, productrices de l'insuline, puis préparé avec le pancréas restant un extrait ; celui-ci, administré à un animal sain par voie parentérale, détermine une hyperglycémie. Ce résultat plaide en faveur d'une élaboration, par les éléments demeurés intacts dans le pancréas des animaux d'expérience, c'est-à-dire des cellules A, d'une substance agissant

comme le glucagon, suivant les travaux de BURGER et de ses élèves.

Dans une seconde série d'expériences, GAEDE et FERNER ont montré que les cellules alpha de l'organe insulaire du canal pancréatique élaborent elles aussi du glucagon. Après avoir disséqué avec soin les ramifications du canal pancréatique du cheval, où l'on trouve surtout des cellules alpha, les auteurs préparent à partir des pièces disséquées un extrait qui produit un effet du type glucagon.

De telles expériences, avec de tels résultats, paraissent apporter la preuve indiscutable, par des moyens physiologiques, de l'opinion formulée par FEYRTER au nom de l'histologie. Il convient cependant de faire quelques réserves quant à la valeur de ces conclusions. La première, d'ordre très général, s'inspire des réticences de physiologistes qualifiés à l'égard de l'existence même du glucagon : dans une étude récente, L. HÉNON, dont on ne peut contester la compétence particulière en matière de physiologie du pancréas, considère encore comme hypothétique l'hormone insulaire hyperglycémiante-glycogénolytique. La seconde, déjà mentionnée à propos de l'origine des éléments clairs, dérive des travaux de FERNER d'où il résulterait que le deuxième organe insulaire serait indépendant, quant à son origine, des cellules claires incluses dans l'épithélium de revêtement du canal pancréatique, contrairement à ce que professe FEYRTER « Il voit (FEYRTER) écrivent BUCHNER et FROHLICH, la preuve de cette thèse (endocrinienne) d'abord dans la mise en évidence du deuxième organe insulaire producteur d'insuline. Si l'opinion se confirmait que ce deuxième organe insulaire ne provient pas des cellules claires du canal pancréatique, cet argument deviendrait caduc pour la thèse de FEYRTER ». A dire vrai, les expériences rappelées ci-dessus, dont fait état FEYRTER dans les publications récentes, sont postérieures à la Revue Générale de BUCHNER et FROHLICH qui ne mentionne que des travaux de la période 1939-1946 ; mais la remarque subsiste, puisque pour FERNER les cellules claires décrites de prime abord par FEYRTER dans le canal

pancréatique ne s'imprègnent pas par la technique de GROS-SCHULTZE, tandis que les cellules du deuxième organe insulaire s'imprègnent. L'élaboration du glucagon, dans les expériences de GAEDE et FERNER, se produit dans les cellules alpha, par conséquent dans des cellules argyrophiles.

Ceci posé, poursuivons l'examen des conceptions physiologiques des cellules claires suivant FEYRTER. Il ne croit pas devoir accepter sans discussion l'assimilation totale que les expériences de GAEDE et FERNER tiendraient à établir entre les éléments de l'organe insulaire du canal pancréatique et les éléments des îlots de Langherans. Il n'y a pas, à son avis, du point de vue histochimique, une parfaite identité entre les deux variétés de cellules et le glucagon, suivant qu'il est élaboré par l'une ou l'autre des deux variétés, est quelque peu différent aussi.

« Au surplus, ajoute FEYRTER, la disposition très spéciale de l'organe insulaire du canal excréteur, son caractère de diffusion, de dissémination, diffèrent radicalement de ce que l'on observe dans les îlots de Langherans, et ce plan structural distinct doit avoir un corollaire biologique : en fait, les îlots ont une action à distance par voie sanguine ; leurs principes actifs, véhiculés par le sang, agissent sur le système fermentaire des cellules situées à distance. Il en est autrement de l'organe insulaire du canal excréteur : il a certes aussi, les expériences de GAEDE et FERNER en témoignent, une action à distance ; mais, en outre, leurs rapports avec les cellules de revêtement du canal suggèrent que les éléments insulaires du canal ont une activité locale paracrine, en vertu de laquelle elles interviennent dans le système fermentaire des cellules de voisinage.

L'action à distance s'exerce sur le métabolisme hydrocarboné, sur le glycogène des cellules-cibles ; l'action locale, étant donné la position qu'occupent les cellules de l'organe insulaire parmi les cellules épithéliales de revêtement productrices de mucus, peut être présumée s'exercer sur le métabolisme hydrocarboné également, mais vis-à-vis de glucoprotéides ; la situation de certaines cellules insulaires au

contact du tissu pancréatique exocrine incite à tenir leur action locale pour une action portant sur le métabolisme des protides ».

Suivent quelques indications sur les actions fonctionnelles qui, à travers l'exemple du pancréas, paraissent à l'auteur s'établir entre éléments endocriniens périphériques et glandes endocrines centrales : « Les glandes endocrines centrales se servent de ces éléments endocriniens périphériques pour stimuler l'activité particulière des tissus à valeur exocrine : à cet égard, il faudrait toujours également avoir devant les yeux l'influence qu'exercent en retour les éléments endocriniens périphériques sur les glandes endocrines centrales, pour constituer un cycle fonctionnel au sens de F. HOFF ».

« Mais, poursuit FEYRTER, en s'efforçant de dégager la signification physiologique des particularités morphologiques mises en évidence, une partie des cellules de l'organe insulaire du canal excréteur gagne en outre la lumière et l'on peut parfois reconnaître à leur surface des phénomènes de sécrétion. Ceci prouve que ces éléments ont aussi en troisième lieu une influence *fermentative* s'exerçant dans la lumière du canal pancréatique sur les produits excrétés par les cellules de revêtement. Peut-être cette influence s'opère-t-elle à titre d'action de co-ferment, peut-être encore est-elle au service de la régulation du métabolisme hydrocarboné ou protidique ».

En somme, FEYRTER distingue, dans la fonction endocrinienne, qu'il attribue à l'organe insulaire du canal pancréatique, *trois fonctions partielles*. Et il réfute à l'avance les objections qu'il pressent devoir être adressées à cette manière de voir. A son avis, « l'opinion est aujourd'hui dépassée (que l'on admet souvent sans autre forme de procès) suivant laquelle des cellules situées à la périphérie du corps humain épuisent leur activité vitale dans une direction et une fonction unique. Le nécessaire concept de fonction partielle a été jusqu'ici, en général, trop peu pris en considération ».

Tel est, fidèlement résumé, croyons-nous, l'état de la conception physiologique de FEYRTER relativement à l'organe pancréatique des cellules claires, modèle de tous les composants du système endocrinien périphérique diffus. Mais il convient d'insister, comme le Maître viennois lui-même le fait de manière répétée, sur la nécessité de reconnaître à chacun des organes partiel du système sa note locale particulière. C'est cet esprit qui a dirigé les recherches auxquelles il a été fait allusion pour laver l'auteur d'un reproche injustifié, et qui ont été poursuivies avec la collaboration de HELLER, GLAUBACH, UNNA, à l'Institut Pharmacologique de Vienne. Le but était de vérifier à partir des carcinoïdes qui sont le résultat de leur prolifération, la fonction ou les fonctions des cellules jaunes intestinales. Des extraits de ces tumeurs, obtenus par action de l'alcool chlorhydrique, ont été étudiés dans cinq cas quant à leur action sur la glycémie, dans deux cas quant à leur teneur en substances hypertensives. L'extrait n'avait pas d'action insulinique ; en injections sous-cutanées, il produisit chez le lapin une faible hyperglycémie, ne dépassant que d'une manière insignifiante la marge d'erreur (HELLER, GLAUBACH). Dans deux extraits explorés sous l'angle d'une action sur la tension artérielle, l'un donnait lieu à une élévation tensionnelle insignifiante et négligeable, tandis que le second permettait d'enregistrer des résultats plaidant en faveur de l'intervention « d'une substance qui devait, suivant la plus grande vraisemblance, être considérée comme de l'adrénaline » (FEYRTER et UNNA).

Si restreint que soit le nombre des expériences et si peu significatives que se montrent les constatations enregistrées dans le protocole des auteurs, il y a quelque vraisemblance à le tenir pour un discret appoint en faveur de la thèse de FEYRTER.

Nous pensons d'un incontestable intérêt de mentionner à cette place les travaux récents de J. DURIEUX et P. PERRUCHIO, qui tendent à isoler un véritable « syndrome argéntaffine » caractéristique des carcinoïdes appendiculaires : à

côté de troubles dyseptiques imprécis ou de symptômes appendiculaires nettement affirmés, ce syndrome encore hypothétique comporterait des troubles dysglycémiques (qui posent le problème d'un « diabète intestinal »), une hyperplasie de certains points du tube intestinal représentée par les carcinoïdes argentaffines au premier chef, mais peut-être aussi par certains adénomes ou polypes développés aux dépens des cellules principales ou même par certains schwannomes de l'intestin, et enfin, pour des raisons théoriques exposées au chapitre de l'origine des cellules claires, possibilité de symptômes évoquant la neurofibromatose de RECKLINGHAUSEN : troubles pigmentaires, nævi cutanés, schwannomes ou neurinomes, troubles nerveux. Avec les réserves qu'imposent des inductions basées sur une observation unique, le mémoire de DURIEUX et PERRUCHIO est en faveur de l'opinion de FEYRTER.

L'exposé des conceptions de FEYRTER sur la physiologie du système des cellules claires comporterait une grosse lacune s'il n'y était pas fait état de son opinion sur la fonction de la partie rénale de ce système. Ces amas de cellules, que BECHER avait décrits sous le nom de « groupes cellulaires paraportaux et paravasculaires » sont suivant FEYRTER, nous l'avons vu, une prolifération endophytique, dans le tissu intertubulaire, de l'épithélium rénal, surtout dans le segment intercalaire du tube. Nous avons indiqué que FEYRTER considère les tumeurs rénales du type hypernéphrome comme développées aux dépens de ce contingent rénal de cellules claires, d'où la pensée de s'adresser à des extraits préparés avec ce tissu néoplasique en vue d'obtenir des précisions sur la fonction du tissu matriciel. L'auteur n'apporte pas d'expériences personnelles de cet ordre et mentionne simplement des recherches dues à BOHN et à LINDER, qui, dit-il, ne représentent qu'un début (5). Il accorde par ailleurs un intérêt considérable à l'hyperplasie des groupes cellulaires de BECHER qui est régulièrement enregistrée dans le rein des hypertendus et notamment dans le rein contracté

(5) Les résultats obtenus par ces auteurs ne nous sont pas connus à ce jour.

artérioloscléreux. Ce fait ne lui apparaît pas comme la cause de l'hypertension; il y voit plutôt l'expression d'une « contre-régulation » c'est-à-dire d'une réaction de l'organisme au processus hypertensif. Il admet en effet que l'organe à cellules claires du rein a une fonction endocrinienne locale, paracrine, en vertu de laquelle il règle le calibre des artérioles du rein. Ce point de vue rejoint l'opinion de BECHER, basé sur l'assimilation (erronée aux yeux de FEYRTER) des groupes cellulaires paravasculaires avec les cellules épithélioïdes décrits par GOORMAGHITCH dans la paroi des artères afférentes du glomérule. Il se rapproche d'une autre conception de la physiologie des cellules claires, soutenue par FROHLICH, que nous allons maintenant exposer.

Nous avons déjà indiqué, au chapitre de la morphologie, les résultats des recherches d'anatomie comparée de FROHLICH. Rappelons-en ici l'essentiel : analogie des cellules claires de l'arbre trachéo-bronchique (spécialement étudiées par lui) avec des corpuscules du goût, siège électif de ces cellules claires dans des zones fonctionnelles particulières (ce qui vaut, *mutatis mutandis*, pour les cellules de même ordre qui se trouvent dans le tractus gastro-intestinal et dans le rein), analogie structurale des cellules claires avec les cellules spécifiques du glomus carotidien et du glomus aortique. L'ensemble de ces considérations le conduit à admettre que le système des cellules claires est composé d'organites nerveux ayant la valeur de chimio-récepteurs. Les corpuscules du goût, dont certains aspects de l'organe trachéo-bronchique à cellules claires reproduisent approximativement la structure ont une fonction chimio-réceptrice démontrée par leur rôle dans la gustation mais aussi dans la régulation de la sécrétion salivaire ; il est acquis d'autre part que les formations glomiques carotidiennes et aortiques sont des éléments chimio-récepteurs au même titre que des éléments baro-récepteurs. Si l'on ajoute que la topographie élective notée pour les cellules claires de divers territoires plaident en faveur de ce rôle et que FROHLICH a vu des fibres nerveuses à valeur sensitive se mettre en rapport avec chaque cellule claire, on a réuni un faisceau d'arguments

propres à accréditer l'opinion de l'auteur, à laquelle se rallie BUCHNER.

Poursuivant le parallélisme qu'il établit entre cellules claires et cellules glomiques, l'auteur se réfère aux travaux de VON EULER, LILJESTRAND et ZOTTERMANN sur le glomus carotidien pour nous proposer un mécanisme d'action particulier. Ces travaux, écrivent BUCHNER et FROHLICH, ont accrédité l'opinion que les cellules spécifiques (du glomus carotidien) transportent, par production d'acétylcholine, les excitations qu'elles reçoivent aux fibres nerveuses qui leur correspondent. Ces auteurs ont pu montrer notamment qu'en introduisant de l'acétylcholine dans le sinus carotidien, on fait apparaître électivement des courants d'action dans le glomus, alors qu'il ne s'en produit pas au contraire dans les fibres pressoréceptrices du sinus carotidien. FROHLICH admet que des modifications dans le milieu chimique des revêtements muqueux et des organes en général sollicitent les cellules claires en vue de la libération d'acétylcholine, ce qui excite synaptiquement les fibres nerveuses placées en circuit et par là sont déclenchés des réflexes interorganiques réagissant de leur côté sur les fonctions de l'organe et corrigeant le trouble de milieu générateur du processus. Ainsi le réflexe provoqué par voie chimioréceptrice arrive-t-il à créer des conditions de repos. FROHLICH croit trouver une préfiguration de ce mécanisme dans l'effet dit de JARISCH-BEZOLD pour le cœur.

Nous rapprocherons de la conception physiologique de FROHLICH l'opinion, professée par BECHER dans sa description initiale des groupes cellulaires paraportaux et paravasculaires, qu'il s'agit de cellules génératrices d'acétylcholine. SUNDER-PLASSMANN prête la même propriété aux cellules neuro-hormonales thyroïdiennes, qui sont à son avis identiques aux cellules claires décrites dans la glande. Ces cellules neuro-hormonales, à l'origine indifférenciées et polyvalentes, sont dotées d'aptitudes neuroplastiques qu'elles perdent pour se transformer en cellules folliculaires productrices de colloïde ou en cellules pariétales du follicule qui résorbent la colloïde.

Soulignons enfin, pour terminer, l'hypothèse de la fonction neurocrine soulevée par ALTMANN.

Les opinions présentes, que nous venons de passer en revue, sur le rôle du système des cellules claires ont été, à peu de chose près, formulées pour le seul système entérochromo-argentaffine, par nombre d'autres auteurs, au nom d'arguments tantôt de même ordre, tantôt quelque peu différents. Nous allons dans ce qui va suivre, mentionner d'après BROUSSY et BARRY, les éléments de ces contributions à l'étude du sujet.

Et d'abord *les recherches histo-chimiques et histophysiques* qui ont fixé nos connaissances présentes sur la substance argentaffine (6).

a) *Histochimie.* — CORDIER et LISON (1930), CLARA (1932) considèrent la substance argentaffine comme constituée par un composé aromatique de poids moléculaire peu élevé (entéramine) possédant au moins une fonction phénol, libre sans doute de toutes liaisons avec une chaîne protéique, ne contenant pas de NH₂ libre et offrant des positions ortho et para respectivement libre et occupée. Elle aurait deux groupements OH en position ortho (CORDIER et LISON 1930, CLARA 1933, VIALLI et ERSPAMER 1938).

La chaîne latérale située en para est très mal connue. Ce qui est probable, c'est qu'elle ne renferme pas de groupements CHO ni de groupements susceptibles de neutraliser l'acidité apportée par les OH phénoliques ; d'autre part, elle possède au moins un groupement de caractère basique et sans doute aminé (VIALLI et ERSPAMER). Il n'est pas possible actuellement de dire si les processus de maturation observée au niveau des grains relèvent de modifications de la chaîne latérale de l'entéramine ou de son substratum protéique argentophile.

Selon JACOBSON (1939) les grains des cellules de Nicolas renfermeraient, au lieu d'entéramine, un corps voisin des ptérines (obtention à leur niveau de la réaction à la murexide, de la réaction argentaffine et de la diazoreaction) un

(6) Ces détails sont reproduits à peu près littéralement de BROUSSY et BARRY et les passages soulignés le sont dans le texte de ces auteurs.

hydrate de carbone, peut-être de type désoxypentosique (test de Kiliani positif, réaction de Schiff positive après hydrolyse) et une substance de type protéique (analogue sans doute à la substance argentophile complexe de VIALLI et ERSPAMER).

La substance des grains possède, comme on le voit, un certain nombre de réactions « soi-disant spécifiques », le nombre de celles-ci diminuant lorsqu'on passe des Vertébrés supérieurs aux Vertébrés inférieurs dont les grains doivent avoir une constitution notablement plus simple (7).

b) *Les recherches histophysiques* furent inaugurées par EROES (1933) qui, à l'aide du microscope de Reichert, constata une fluorescence jaune d'or au niveau du protoplasma et surtout des grains des cellules de Nicolas. Cette fluorescence (que HAMPERL, nous l'avons indiqué précédemment, avait aussi trouvée dans les cellules jaunes intestinales et qui a été également enregistrée par PRETL en 1944 pour les cellules claires de la prostate) est attribuée par VIALLI et ERSPAMER (1937) à la présence dans les grains de l'entéramine. JACOBSON (1939) a poursuivi ces études sur des fragments de carcinoïdes : la courbe photométrique du spectre de fluorescence des cellules argentaffines en lumière de Wood révèle que ce spectre présente deux bandes avec des maxima à 5.550 et 6.100 Å°. Cette fluorescence serait résistante à l'irradiation, à la chaleur, à l'acidité (différence avec les flavines résistant peu aux acides et à l'irradiation et ayant un spectre de fluorescence différent) de même qu'aux enzymes qui n'agiraient que sur le substrat des grains. D'autre part, l'étude du spectre d'absorption, dans l'ultra-violet, de fragments de carcinoïdes, montrerait une absorption maxima à 2.700 Å° et se rapprocherait fort de celui de certaines ptérines, notamment l'uro ou la xantho-ptérine.

BROUSSY et BARRY estiment les conclusions de JACOBSON quelque peu hasardeuses et pensent que jusqu'à nouvel ordre la conception classique de l'entéramine offre des garanties micro-chimiques supérieures.

(7) En italique dans le texte.

On peut, écrivent ces mêmes auteurs, considérer que, dans l'état présent des recherches, les grains des cellules argentaffines sont constitués :

1° par une substance protéique probablement complexe, non réductrice, non fluorescente en lumière de Wood, ne donnant pas les réactions caractéristiques de l'entéramine (chromo-argentaffinité, diazo-raction, réaction de Vulpian et de Quastel, etc...), mais par contre argentaphile, sans doute acidophile et révélabile par l'hématoxyline ferrique, bien que sidérophilie et acidophilie soient moins intenses et plus difficiles à obtenir que l'argentophilie. Cette substance alcool-résistante apparaît avec l'entéramine à laquelle elle sert de substratum. C'est probablement sur elle qu'agit la fixation par la formation plutôt que par la précipitation du diphénol spécifique.

2° par une substance orthodiphénolique possédant en position para une chaîne latérale basique probablement mono ou polyaminée (entéramine) dont nous avons déjà vu les propriétés physiques et chimiques.

Il ne semble pas, contrairement à MASSEX, que les grains renferment, après fixation au formol, une fraction alcool ou toluosoluble (VIALI et ERSPAMER 1938, GHIDINI 1939). Il ne semble pas non plus qu'ils renferment de dérivé type des désoxypentoses.

FEYRTER et KL. UNNA auraient trouvé dans un carcinoïde une substance hypertensive de type adrénalinique, mais elle manquait dans la seconde tumeur étudiée ; d'autre part, les spectres de fluorescence et d'absorption en lumière de Wood de l'entéramine sont différents de ceux de l'adrénaline ; on n'a pu mettre en évidence de groupement CH OH dans la chaîne latérale du diphénol spécifique de la substance des grains ; enfin les propriétés biologiques de celle-ci, selon ERSPAMER, ne rappellent nullement celles de l'adrénaline et rien n'oblige à penser que la substance isolée par les deux auteurs précédents soit réellement l'entéramine.

Pour toutes ces raisons, nous ne pouvons admettre absolument l'hypothèse de GLUCKMANN que les cellules argentaffines élaborent un composé de type adrénalinique à moins qu'il n'entende par là se contenter d'une parenté chimique « lâche ».

D'autre part, le comportement de l'entéramine en face des réactifs chimiques, de l'atropine et de l'histaminase la distingue incontestablement et de l'acétylcholine et de l'histamine (ERSPAMER 1940). D'après ce dernier auteur, l'entéramine provoque sur le muscle de sangsue une contraction de type acétylcholinique, diminue la tension artérielle du lapin, possède une action inotrope négative sur le cœur de la grenouille, augmente le tonus intestinal, etc... Il resterait toutefois à savoir si ces effets relèvent bien de l'entéramine ou de son association à d'autres produits extraits simultanément par l'acétone.

L'hypothèse enfin, soulevée par VETTER, que les cellules argentaffines élaboreraient de l'acide ascorbique doit être complètement abandonnée (VIALLI et ERSPAMER 1939).

c) *Les recherches expérimentales* ont conduit à des résultats assez décevants. C'est ainsi que le jeûne, l'hibernation et l'état physiologique digestif semblent sans effet.

Des données contradictoires obtenues par CORDIER (1924-1926), de FILIPPI (1929), TORO (1931), S. NAKAGAWA (1935), MORITA (1935), etc... il semble se dégager la conclusion que le régime (albumines, lipides, glucides) n'a pas d'influence nette sur le nombre ni le caractère des cellules de Nicolas, conception à laquelle s'arrête également ERSPAMER (1935).

Après les expériences de CORDIER (1923-1926), TEHVER (1939), TURCHINI, BROUSSY et JOURDAN (1934) et ZANARDI (1934), il semblait très probable que les injections de pilocarpine provoquaient une excrétion, dans la lumière intestinale, de grains des cellules argentaffines et CLARA (1933) estimait ainsi démontrer leur exocrinie ; en réalité ERSPAMER (1935) et SCHUMANN (1936) ne purent vérifier ces faits, cependant que pour MORITA (1935) la pilocarpinisation augmenterait même le stock granuleux chromo-argentaffine.

Les expériences entreprises en vue de déceler la présence d'entéramine dans la lumière intestinale, chez le cobaye, à l'aide de la réaction de VIALLI et du test de LAEWENTRENDELENBURG, avec injection de pilocarpine, acétylcholine, etc... sont demeurées sans résultat (BROUSSY et BARRY 1943).

Les recherches entreprises par de nombreux auteurs sur l'action de l'histamine, de l'atropine, de l'adrénaline, de l'acétylcholine, de l'insuline ont abouti à des résultats contradictoires.

Selon VETTER (1937) (8), le nombre des cellules argentaffines diminuerait dans les carences et les hypovitaminoses cependant qu'il augmenterait avec apports répétés de vitamines, l'effet étant très net avec les fortes doses, excepté pour la vitamine C, mais ces données sont sujettes à caution et en tout cas difficiles à interpréter.

Les effets d'injections de certaines hormones ou préparations opothérapiques ont montré, semble-t-il, une certaine influence sur le nombre des cellules argentaffines, mais la réaction de celles-ci n'a pas nécessairement une signification fonctionnelle ni *a fortiori* n'est la preuve d'une activité endocrine de ces éléments.

Certains faits notés par SCHUMANN (1939) et les effets de l'apport parentéral de protéines étrangères (E. ROSNER 1940) ont conduit cet auteur et M. CLARA à penser que les cellules argentaffines pouvaient neutraliser et excréter certaines substances spécifiques ou étrangères, notamment des produits de désintégration des protides, par exemple l'histamine.

En fait, les aspects observés ne sont nullement à l'abri de la critique, surtout si on se rappelle que des variations numériques de 30 à 40 % peuvent exister à l'état normal et que dans une seule des trois séries d'expériences instituées par E. ROSNER les résultats furent positifs.

(8) Ces résultats contredisent ceux que nous avons signalés à propos de recherches similaires de FEYRTER et CERANKE ou de SAFAR.

Ainsi, si l'on veut bien considérer d'une part les résultats négatifs des essais de mise en évidence d'une fonction exocrine des cellules de Nicolas, l'apparence constante d'aspect et de nombre de ces éléments au cours du jeûne, de l'hibernation, des divers régimes et des divers stades de la digestion ; d'autre part, le fait que la muqueuse intestinale possède sans conteste une activité endocrine probablement très complexe et qu'on ne voit pas à quels éléments autres que les cellules argentaffines on pourrait bien la rapporter, enfin étant donné les caractères histologiques assez particuliers de ces éléments, caractères plus significatifs que certains l'ont pensé (chromo-argentaffinité, teneur en lipoides, aspect du noyau, répartition basale des grains, extrémité apicale effilée, fluorescence spéciale, etc...) et leur répartition très étendue, extradigestive même (vésicule biliaire, pancréas endo et exo-crine), il semble bien qu'on doivent en faire, avec VIALI et ERSPAMER (1938) des cellules possédant une activité de type endocrine dont il serait toutefois prématuré de vouloir préciser les modalités et les effets.

A l'appui de cette opinion désabusée, BROUSSY et BARRY rappellent que leurs expériences personnelles plaident contre l'élaboration de sécrétine par les cellules argentaffines, soutenue par PARAT. Auparavant ils avaient, à propos d'histopathologie, rappelé la théorie de MASSEX d'une sécrétion de neuro-hormones par les cellules argentaffines, théorie basée sur la constatation, à distance plus ou moins grande des cellules, dans l'intérieur des nerfs, de substance lipidique identique à celle qu'on observe dans les éléments argentaffines. Dans le même paragraphe, ils signalaient les recherches de GLUCKMANN, ainsi que les travaux des divers auteurs tendant à reconnaître un rôle aux cellules argentaffines dans l'hématopoïèse. En raison de l'intérêt documentaire, jusqu'ici non souligné, de ces dernières publications, nous reproduisons les commentaires que leur consacrent BROUSSY et BARRY.

« Selon F. GLUCKMANN (1943), il y aurait lieu de distinguer les cellules argentaffines appendiculaires, de signification endocrine, des cellules argentaffines du reste de l'intestin,

du duodénum par exemple, qui pourraient fort bien avoir une sécrétion exocrine... Ce même auteur, partisan des vues de DANYSZ sur l'origine paraganglionnaire des cellules de Nicolas, pense que celles-ci sécrèteraient une substance de type adrénalinique au niveau des neurones végétatifs appendiculaires dont les expansions centrifuges, en rapports immédiats avec les fibres musculaires lisses des bandelettes cœco-coliques ascendantes provoqueraient des contractions de la musculature du côlon droit et la propagation des masses fécales vers l'angle hépatique, ce dispositif étant en rapport lui-même avec l'adaptation à la station bipède, comme le montrerait l'étude comparée de l'appendice chez les Primates ».

GLUCKMANN décrit des syndromes appendiculoprives et des syndromes d'hyperappendiculisme liés à la carence fonctionnelle ou à l'hyperactivité des cellules argentaffines locales, comme apportant à ses conceptions physiologiques une vérification. En fait, comme le remarquent judicieusement BROUSSY et BARRY, si l'imprécision de nos connaissances sur la physiologie appendiculaire légitime toutes les hypothèses, il est quelque peu « hétérodoxe » d'invoquer l'excitation d'un neurone végétatif afférent par une substance de type adrénalinique ; on s'explique mal, avec les idées de GLUCKMANN, les troubles vagotoniques des appendicites neurogènes, l'origine strictement appendiculaire des conséquences d'altérations de cellules qui ont un large domaine de répartition le long du tractus digestif, en enfin, la présence de ce système argentaffine chez des espèces animales dépourvues d'appendice.

Certains auteurs ont soupçonné un rôle hématopoïétique de la sécrétion des cellules argentaffines. Ils se basent, écrit BROUSSY et BARRY, sur les arguments suivants :

1° Raréfaction et disparition des cellules argentaffines dans certaines anémies pernicieuses (EROES 1933, EROES et KUNOS 1936, JACOBSON 1939) avec réapparition lorsque se manifeste une tendance régénérative.

2° Activité antianémique de l'extrait de muqueuse intestinale grâce à la présence d'entéramine (EROES et KUNOS 1946).

3° Répartitions parallèles le long du tube digestif du principe anémique intestinal et des cellules argentaffines. (JACOBSON 1939).

4° Présence dans les cellules argentaffines de corps du type des plérines (JACOBSON 1939), ces dernières étant douées de pouvoir antianémique.

En fait, la disparition des cellules argentaffines au cours des anémies, si tant est qu'elle est bien établie, peut s'expliquer par leur grande fragilité et résulte, soit de l'anémie elle-même, soit des autres lésions de la muqueuse intestinale. D'autre part, ERSPARMER (1938) conteste que l'entéramine soit en quantité suffisante dans les extraits utilisés par EROES et KUNOS pour avoir une activité antianémique, sans compter qu'elle semble y exister sous une forme altérée.

Le parallélisme entre richesse en cellules argentaffines et activité antianémique de la muqueuse nous semble assez « lâche », notamment en ce qui concerne l'estomac. Enfin on s'explique mal, dans l'hypothèse émise par JACOBSON, l'apparition d'anémie après des opérations portant sur l'estomac, donc laissant intacte la majorité du stock cellulaire argentaffine.

Après cette importante récapitulation des notions acquises ou des propositions avancées sur la nature et le rôle des cellules argentaffines de l'intestin, nous sommes conduits à constater que pour ce système parcellaire comme pour le système global des cellules claires suivant FEYRTER, deux conceptions générales se font jour : la théorie endocrinienne, la théorie nerveuse, avec des nuances quant à la manière d'interpréter cette fonction assignée des cellules entérochromo-argentaffines. Et l'on ne peut guère que souscrire aux conclusions de BROUSSY et BARRY quand ils déclarent se ranger au nombre des partisans de la théorie endocrinienne

beaucoup plus en vertu d'un raisonnement par élimination qu'au nom d'arguments de fait vraiment positifs (9).

Il nous reste à faire une place aux travaux tout récents de J. DURIEUX et P. PERRUCHIO, également consacrés au système argentaffine, et basés sur l'étude d'un cas personnel de carcinoïde appendiculaire. Passant en revue les faits histologiques et les diverses hypothèses relatifs à ce sujet, ils admettent, en se fondant sur les travaux de BROUSSY et BARRY, un système de Kultschitzky, qui comprend, outre les cellules argentaffines proprement dites, les pré-entéro-chromaffines claires (autrefois appelées « indifférentes »), les pré-entéro-chromaffines argentophiles et les cellules « vides » de signification douteuse dont ils soulignent les rapports avec les cellules principales de l'intestin d'une part, avec les éléments conjonctivo-vasculaires et les nerfs d'autre part. Ils remarquent par ailleurs, l'analogie morphologique de certaines images obtenues dans les carcinoïdes avec celles que donnent les mélanoblastes de Langherans, l'analogie que l'on peut établir aussi entre les cellules de Kultschitzky de l'intestin normal avec les cellules pigmentaires de Langherans. Et ils soulèvent sur ces remarques l'hypothèse d'une origine schwannique, névroglie ou, comme ils croient devoir dire « para-névroglie » des cellules argentaffines. Dans cette conception, les éléments du système Kultschitzky seraient des éléments d'origine ectodermique inclus dans des tissus de provenance entodermique et le neurentoderme de Masson ne serait qu'une variante topographique du neurectoderme conçu par ces auteurs. L'assimilation des cellules de Kultschitzky aux mélanocytes cutanés pourraient leur faire assigner un rôle d'ambocepteurs : elles auraient dans ce cas pour fonction de recevoir des substances provenant du mésenchyme muqueux et de les renvoyer après élaboration à ce même mésenchyme ou aux

(9) Un très important travail d'ERSPAMER, récemment paru in *Rendiconti scientifici Farmitalia*, vol. 1, 1954, pp. 1-193, fait le point des connaissances actuelles sur « Le système cellulaire entéro-chromaffine et l'entéramine (5-hydroxy-tryptamine) ». Il en sera fait état dans un chapitre ultérieur à propos de la physiologie du système.

cellules principales voisines. Ainsi s'établirait une corrélation fonctionnelle entre les cellules argentaffines d'une part et les formations sécrétoires ou absorbantes de l'intestin, d'autre part, peut-être, comme le croient les auteurs, à action double, synergique ou inhibitrice, sans que l'on puisse présentement en préciser les modalités. En se fondant sur les travaux de SOULA relatifs au rôle de la sécrétion des glandes intestinales dans la régulation de la glycémie, DURIEUX et PERRUCHIO tiennent pour vraisemblable l'intervention des cellules de Kultschitzky dans le métabolisme loco-régional du glucose. Ils proposent d'individualiser un syndrome argentaffine comportant des troubles du métabolisme des glucides, dont leur cas personnel de carcinoïde appendiculaire leur a fourni un exemple sous la forme d'anomalies dans l'épreuve de l'hyperglycémie provoquée.

Ces vues, dont les auteurs conviennent qu'elles ont un caractère hypothétique, sont à nos yeux d'un puissant intérêt. Elles rejoignent dans l'ordre physiologique les idées de FEYRTER et, par delà, de vieilles conceptions anatomo-pathologiques : pour DURIEUX et PERRUCHIO comme pour ROGGE (1913) les carcinoïdes seraient des « nævi de muqueuses » ou comme pour SALTÝKOW, des « adénomes endocriniens », véritables îlots langheransiens aberrants dans la muqueuse intestinale.

DISCUSSION CRITIQUE ET ORIENTATION PERSONNELLE

Si nous schématisons en quelques lignes la masse louffue de faits et d'hypothèses exposés dans le précédent chapitre, nous voyons s'en dégager les éléments suivants :

1° *Sur le plan morphologique* s'individualise un véritable système de cellules à cytoplasme clair, largement répandues dans l'organisme, mais possédant une personnalité tranchée d'un territoire à l'autre.

2° *Sur le plan embryologique*, on a pu lui assigner une origine aussi bien ecto qu'endodermique ou même mésodermique (celle-ci très contingente).

3° *Sur le plan physiologique*, enfin, la même incertitude plane, et, suivant les auteurs, on peut attribuer aux cellules claires un rôle nerveux ou sécrétoire.

Cette esquisse à grands traits met nettement en lumière les aspects encore flous de la question. Il est sans nul doute irritant de voir que toutes les cellules claires ne répondent pas de la même façon aux techniques histologiques. Le fait, par exemple, que certains groupes cellulaires possèdent un caractère argentaforme indiscutable qui fait, au contraire, défaut à d'autres, pourrait, *a priori*, faire douter de la valeur de la conception de FEYRTER. Il en résulte d'ailleurs des discussions terminologiques gênantes : c'est ainsi que les cellules argentaformes étudiées par NONDEZ, puis par ALTMANN, dans la thyroïde, ne rentrent pas dans le « système

argentaffine » tel que le comprennent BROUSSY et BARRY. Il en va de même pour certains éléments décrits par divers auteurs dans des circonstances topographiques et biologiques différentes. Si l'on élimine, en raison de la valeur des chercheurs qui se sont intéressés à la question, d'improbables erreurs de technique au cours des colorations argentiques, il n'est tout de même pas exclu que le jeu de l'organisation n'ait pu imposer aux divers composants du système, initialement semblables, des particularités différentielles qui en atténuent la ressemblance. Un robuste percheron et un pur-sang ont grossièrement la même morphologie, commune à toute l'espèce chevaline, et cependant, l'œil le moins averti devine à l'aspect de chacun que le premier est une bête de trait et le second un animal de course. On objectera à cette comparaison qu'en réalité, elle fait intervenir la notion de race et de dressage. C'est justement pour cela que nous l'avons introduite car à l'étage cellulaire « race » et « dressage » prennent le nom d'histogénèse et d'orientation fonctionnelle, l'une et l'autre jouant, sans aucun doute, un rôle capital dans l'apparition de différences entre les divers territoires des cellules claires.

En ce qui concerne l'histogénèse, il s'en faut, à notre sens, que l'opposition entre théorie endodermique et théorie neurogène soit absolue. Nous pensons que cet aspect de la question se clarifierait si l'on veut bien tenir compte de la crête nerveuse et du méséctoderme. SUNDER-PLASSMANN, sous l'inspiration de BECHER, s'était engagé déjà dans cette direction et il nous semble retrouver implicitement, dans l'article de DURIEUX et PERRUCHIO, une orientation semblable.

On sait à l'heure actuelle que la crête nerveuse, qui naît de l'ectoderme, donne à son tour naissance au sympathique et aux éléments pigmentés, entre autres. Elle fournit également des éléments doués de possibilités migratrices et capables de se fixer dans le mésenchyme à la constitution duquel ils participent. Les descriptions les plus précises de ces phénomènes d'organisation chez l'embryon sont données dans le mémoire déjà ancien d'HARRISON (1948) et dans la monographie très récente (1950) d'HERSTADIUS.

Nous avons déjà eu l'occasion d'indiquer que SUNDER-PLASSMANN identifie les cellules claires de FEYRTER à ses propres « cellules neuro-hormonales ». Il leur attribue des potentialités multiples et il écrit : « Une particularité du plus haut intérêt est le fait que les cellules neuro-hormonales ne se limitent pas au système endocrinien ; elles sont réparties sur tout le système végétatif et, du point de vue de l'histoire du développement, elles sont d'origine ectodermo-épi-théliale ». Il est assez surprenant que MASSON, à qui revient le mérite de la notion de «neurentoderme», n'ait pas envisagé parallèlement l'intérêt histogénique du méssectoderme et de la crête nerveuse. Il a évoqué, en effet, la « crête ganglionnaire » pour expliquer les potentialités évolutives multiples du blastème rénal, particulièrement évidentes dans les adénosarcomes embryonnaires du rein. On peut donc se demander avec quelque raison pourquoi il n'a pas étendu au système argentaffine, où ses travaux font autorité, l'hypothèse de l'origine dans la crête nerveuse du métanephrogène ? Rappelons, à ce propos, que de récentes publications dues à FRUHLING et ses collaborateurs aboutissent à la même conclusion. Nous aurons l'occasion de revenir sur l'évolution en éventail dans le sens myogène, sclérogène, néphrogène et neurogène du blastème, capitale à nos yeux.

Soulignons ici, enfin, que DURIEUX et PERRUCHIO considèrent le neurentoderme de MASSON comme une variété topographique d'un « méssectoderme » schwannique « paranévroglique ». Ils signalent aussi l'analogie qui existe entre les cellules de Kultschitzky et les mélanocytes. La conclusion qui s'impose est que les cellules de la gaine de Schwann dérivent également de la crête nerveuse. MASSON actuellement ne fait plus d'ailleurs dériver des cellules de Schwann que les éléments des couches profondes des naevi.

Nous sommes donc personnellement tenté de voir dans les cellules claires des éléments d'origine ectodermique provenant de la crête nerveuse qu'ils représentent au sein des parenchymes.

Il est assez suggestif de constater que, de la sorte, se trouvent conciliées les deux thèses qui jusqu'ici opposaient

les auteurs dont tous les arguments, au premier abord contradictoires, apparaissent en fait, harmonieusement complémentaires. Le moindre mérite de cette solution n'est pas, à nos yeux, de fondre également les théories nerveuses et sécrétoires envisagées, comme on l'a vu, pour expliquer les fonctions du système des cellules claires. La médecine contemporaine voit, en effet, de plus en plus la Neurologie et l'Endocrinologie s'interpénétrer et, comme beaucoup, nous pensons que la collaboration des deux disciplines est la condition essentielle des progrès de l'une et de l'autre. Les travaux de SCHARRER, en France ceux de COLLIN et ses élèves, ceux de ROUSSY et ses collaborateurs, MOSINGER en particulier, ont établi que le point de rencontre le plus intime entre les deux systèmes était réalisé par l'existence d'une neuro-sécrétion. Il était d'ailleurs évident depuis longtemps que des formations d'origine nerveuse comme la médullo-surrénale ou l'hypophyse postérieure étaient douées d'un pouvoir de sécrétion hormonale. De même, l'embarras des morphologistes, en face de formations dont on voudrait trancher la nature nerveuse ou glandulaire est-il digne de remarque.

P. CAZAL chez les insectes a reconnu la nature glandulaire d'éléments considérés jusque là comme de nature nerveuse. Inversement J. TURCHINI a pu accorder la valeur d'éléments nerveux ganglionnaires à la glande d'Hanstrom des Crustacés Décapodes.

M^{lle} TUZER et ses collaborateurs ont, dans des circonstances diverses, observé des transformations en cellules glandulaires de cellules nerveuses et reconnu la nature nerveuse d'éléments tenus antérieurement pour des scléroblastes. Dans une récente étude ce même auteur a proposé de désigner du nom de *Polyblastes* des éléments qui se présentent tour à tour avec des aspects morphologiques et des attributs fonctionnels variables. Ces constatations nous renforcent dans la conviction que les conclusions contradictoires sont, au moins dans certains cas, beaucoup moins la conséquence d'erreurs d'observation ou de défauts de techni-

que que le résultat de différences dans la structure cytologique et le rôle physiologique d'une seule et même formation examinée à des stades différents. C'est en considération de cette éventualité que nous semble devoir être envisagé sous une forme particulière le rôle de la crête nerveuse dans l'histogénèse des cellules claires et les idées de SUNDER-PLAS-MANN sur les « cellules neuro-hormonales ».

On ne saurait mettre en doute la qualité de nerveuses de ces cellules « neuro-hormonales » puisqu'on a pu, avec des techniques spéciales, y mettre en évidence des neuro-fibrilles. Citons à ce propos l'auteur allemand : « Elles (les neuro-fibrilles) n'ont aucun égard pour les limites cellulaires, reliaient plutôt les cellules en une unité fonctionnelle fermée et sont absolument identiques au réseau pérterminal de BÖCKE et au réticulum terminal de STORH Junior. Ces réseaux intraprotoplasmiques ne peuvent pas être confondus avec de fines fibres grillagées ou avec des fibres de réticuline jeune situées autour des cellules réticulaires (thyroïdiennes). Les structures nerveuses indiquées représentent plutôt, en grande partie, *une différenciation proprement protoplasmique* de ces cellules jeunes, propriété qu'elles partagent entièrement avec les cellules dites neurogènes accessoires (« Nebenzellen » d'A. KOHN, STORH Jr) des ganglions végétatifs et les cellules « interstitielles » de CAJAL. Il ne peut donc s'agir en aucun cas de cellules folliculaires « gonflées », de thyrocytes à noyau sombre, producteurs de colloïde qui se trouvent « activés » et prendraient alors soudain (bien que représentant déjà des cellules différenciées) toutes ces propriétés caractéristiques des cellules neuro-hormonales. Ces propriétés se développent toujours à partir d'un stade primitif indifférencié et jamais par un « bourgeonnement » de cellules matures d'organe... Sur des préparations exécutées avec des colorations de routine, non-spécifiques, les cellules neuro-hormonales peuvent être confondues avec les cellules conjonctives, quoiqu'il ne s'agisse certainement pas de fibrocytes. Dans les préparations neuro-histologiques non spécifiques, la différenciation neuro-fibril-

laire de leur cytoplasme est nettement mise en évidence et assez souvent certains éléments du plasmode cellulaire neuro-hormonal présentent l'aspect d'une cellule ganglionnaire sympathique sans qu'on ait affaire réellement à une telle cellule, car le *plasmode cellulaire neuro-hormonal* se compose de *cellules jeunes indifférenciées, dotées de propriétés polyvalentes* ».

Les cellules interstitielles du testicule ont pu être interprétées comme des cellules conjonctives d'une variété particulière. SUNDER-PLOSSMAN est amené à les considérer comme des éléments neuro-hormonaux et il écrit : « En remarquant bien (la fig. I de son travail), il ne s'agit pas du tout de cellules simplement « innervées » ou simplement « en liaison » avec le système neuro-végétatif, ou « saisies » par des fibrilles nerveuses ; non, ces cellules occupent *une position tout à fait particulière* dans le système nerveux-végétatif, qui la distingue des autres cellules ordinaires, différenciées, du corps... Les fines neuro-fibrilles (indiquées par le sigle *nt* sur la fig. 3) sont certainement déjà de type terminal et l'on reconnaît qu'elles se trouvent dans une zone de différenciation réticulée du plasma cellulaire qui présente elle-même également en fait une véritable structure neuro-fibrillaire du type d'un réticulum nerveux terminal ».

Sur le plan fonctionnel, SUNDER-PLOSSMAN considère les cellules neuro-hormonales comme les activateurs des glandes correspondantes. « Ces éléments, dit-il, forment la composante essentielle de la thyroïde saine activée par l'hormone thyroïdienne et dominent ainsi le tableau clinique de la maladie de Basedow pour laquelle le facteur crucial ne peut être situé dans l'hormone thyroïdienne, car on ne l'a jamais trouvée augmentée, et, suivant les nouveaux résultats obtenus par WEGELIN (1936), il y a dans le lobe antérieur de l'hypophyse (chez les Basedowiens) prédominance de formes cellulaires *atrophiques*. Par contre, du point de vue de l'interprétation causale de la maladie de Basedow, l'étroite relation de cellules thyroïdiennes jeunes indiquées (les cellules neuro-hormonales) avec le système nerveux est beaucoup plus

importante que leur relation avec l'hormone thyroïdienne ».

Le temps s'est chargé d'apporter quelques retouches à ce raisonnement, mais, comme nous le verrons ultérieurement, l'essentiel des notions qui viennent d'être exposées conserve toute sa valeur. On se souvient, d'ailleurs, qu'elles ont été acquises expérimentalement par examen de paroi folliculaire provenant de thyroïde de cobaye normal ayant reçu une préparation hormonale (Protiron de la firme Schering). Les cellules neuro-hormonales des glandes génitales (cellules de Leydig dans le testicule, cellules de la thèque interne dans l'ovaire) sont, toujours pour le même auteur, des fragments du système neuro-végétatif « englobés dans un système cyclique où la thyroïde occupe la place prépondérante, thyroïde dont l'hormone, comme je l'ai exposé ailleurs, a une importance tout à fait particulière pour une tonification des cellules neuro-hormonales ». Les relations entre les gonades et le corps thyroïde sont connues, mais SUNDER-PLASSMANN confirme son propos par des exemples étudiés en collaboration avec le Professeur GÖCKE qui ne sont pas très classiques. Il y a, paraît-il, des cas d'infantilisme très accentué des organes génitaux qui résistent à tous les traitements par la folliculine ou l'hormone du corps jaune. « En nous basant sur nos observations relatives au système neuro-hormonal, on administra, avant d'instituer le traitement folliculo-lutéinique, de l'hormone thyroïdienne et de la vitamine B. I qui « sensibilisent » les cellules neuro-hormonales des organes sexuels, ou les mettent dans une « disposition de tonus » les rendant accessibles au traitement ; dès lors, le progynon et le proluton de Schering, antérieurement inactifs, donnèrent *un succès complet* ».

Nous ferons encore de larges emprunts à SUNDER-PLASSMANN pour préciser sa conception. Les cellules neuro-hormonales, d'après lui, « conservent leur spécificité uniquement pour les impulsions inductives qui affluent vers elles et qui sont partie de nature nerveuse, pour partie de nature matérielle. Elles représentent le point de séparation entre le-

système *nerveux* et le système *endocrinien*, mais (et l'auteur se réfère ici à des travaux inédits poursuivis par RULAND sur la régénération du sciatique sectionné) les aptitudes *neuro-plastiques* de jeunes cellules neuro-hormonales sont ici au service de la régénération nerveuse. On voit de façon très belle, à un fort grossissement, comment de très fines neuro-fibrilles se forment dans le cytoplasme des cellules neuro-hormonales, qui, ici, (où il ne s'agit pas de la « fin » de la voie nerveuse) ne montrent pas de structure réticulaire, mais occupent d'emblée, sous forme d'éléments fibrillaires très fins, une place en sens longitudinal dans le nerf et ne représentent pas dans leur ensemble le prolongement des fibres nerveuses qui poussent en pénétrant ». Cette aptitude neuro-plastique des éléments neuro-hormonaux est en raison inverse du degré de différenciation, lorsque cette dernière ne se fait pas dans le sens nerveux aboutissant à la cellule ganglionnaire, au noyau de Schwann par exemple. Le cytoplasme perd ses potentialités, la cellule est différenciée, nettement plus spécialisée, et somme toute, vieille. Par exemple, dans la thyroïde, la cellule neuro-hormonale qui perd son aptitude neuro-plastique et conserve son réticulum terminal devient un élément folliculaire. Mais si, initialement, il s'agissait d'une cellule d'origine sympathique, on aboutit au thyrocyte colloïdo-sécréteur ; si on avait affaire à une cellule d'origine parasympathique, on obtient une cellule folliculaire pariétale à grande vésicule résorbant la colloïde. Il y a ici une analogie complète avec l'ostéoblaste d'une part et l'ostéoclaste d'autre part. SUNDER-PLESSMANN n'admet pas la réversibilité fonctionnelle de la cellule folliculaire thyroïdienne banale dont la conception repose surtout sur le comportement de l'appareil de Golgi. Les « aptitudes embryonnaires » qu'on a attribuées aux épithéliums folliculaires sont en réalité l'apanage des cellules neuro-hormonales, et encore à leur stade non différencié. Entre la phase de cellule neuro-hormonale indifférenciée et celle de sa transformation en élément folliculaire, se situe une possibilité de bifurcation vers une différenciation en fibrocytes, la production du réticulum nerveux terminal étant alors

remplacée par celle de fibres réticulées argyrophiles, dont on connaît bien l'existence notamment autour des follicules. Cette évolution se fait toujours, bien entendu, au prix d'une perte de l'aptitude neuro-plastique des éléments. Cette dernière apparaît donc en étroite connexion avec l'état originel ou primitif des cellules neuro-hormonales. Partant d'expériences de transplantation qu'il avait réalisées autrefois, l'auteur allemand pense que, en ce qui concerne leur différenciation, les jeunes cellules neuro-hormonales subissent une excitation inductive (au sens de SPEMAN) non seulement de nature nerveuse, mais également à partir de substance libérée par la lyse, in situ, d'éléments tissulaires différenciés. LEVATER a admis un même processus à l'origine des endométrioses (1941) et, avec ANNESTON, l'année suivante, pour la production d'os. Bref, les cellules neuro-hormonales pourraient représenter des « *zones indifférenciées diffuses* » des tissus.

Passant au domaine rénal, SUNDER-PLOSSMANN considère que les bourgeonnements décrits sur les tubes urinaires résultent d'un processus d'induction exercé par des cellules ectodermo-neurogènes sur l'épithélium et donnant lieu à une sensibilisation de ce dernier. Ici, il est possible que la résorption de substances hormonales contenues dans l'urine joue un rôle : ces hormones pourraient activer les cellules neuro-hormonales sous-épithéliales ou « *paraportales* » (H. BECHER) qui exerceraient alors leurs propriétés inductives localement sur l'épithélium et apparaîtraient sous la forme de cellules de Becher claires, gonflées. On sait aussi, que, comme nous l'avions déjà signalé « *l'endophytie* » de FEYRTER, si elle est reconnue par SUNDER-PLOSSMANN, n'est considérée par lui que comme le stade terminal et non le début du processus générateur des cellules neuro-hormonales. Il ressort également de cette dernière citation que l'assimilation est faite aux cellules neuro-hormonales des formations paraportales de BECHER que FEYRTER de son côté, range parmi les cellules claires. SUNDER-PLOSSMANN rapporte encore qu'il a observé, en 1929, dans des cellules de la

paroi carotidienne, considérées comme des fibrocytes, des structures neuro-fibrillaires du type de celles décrites par lui dans les cellules neuro-hormonales thyroïdiennes ou gonadiques. Il souligne qu'après les travaux de MEIJLING, en 1938, ces éléments sont tenus pour nerveux. Enfin, dans une comparaison hardie, il écrit : « Les cellules thyroïdiennes à granulations plus grosses que NONIDEZ (1933) a appelées cellules « parafolliculaires » et les cellules neuro-hormonales fortement granuleuses que nous avons décrites dans le hile thyroïdien des nouveau-nés représentent, tout comme les cellules interstitielles à cristaux de Reinke et « les cellules neurotropes du hile » de VEROCAY et BELGER pour l'ovaire, tout simplement des cellules neuro-hormonales « vieilles » et « freinées » dans leur fonction ou « immobilisées » (ceci ne devant pas être entendu au sens de « stade embryonnaire ») qui se montrent quand l'organe activé revient à une position de repos. Mais un état fonctionnel déterminé des cellules neuro-hormonales (nous avons l'impression qu'il répond à *une phase de repos* de ces cellules) paraît, du fait d'une affinité particulière pour les lipoides, donner une réaction plasmale accentuée comme l'a établi BECHER (1937-1938) dans de remarquables recherches sur les cellules interstitielles du testicule ». Nous avons jugé indispensable de citer longuement SUNDER-PLOSSMANN bien que le raisonnement et le vocabulaire de l'auteur soient d'assimilation assez difficile. Ces références étendues s'imposaient néanmoins, car elles permettent seules de juger de la portée des conceptions de cet auteur qui est le seul, à notre connaissance, dans ce domaine, à avoir tenté une aussi vaste synthèse raccordant les données morphologiques, les faits expérimentaux et les possibilités embryologiques.

Sans doute, ce tableau a-t-il imposé des réserves et suscité de divers côtés des objections sévères. Il a néanmoins le mérite de mettre en valeur un certain nombre de faits qui précisément orientent la pensée vers cette notion de mésécotoderme à laquelle nous avons été conduit personnellement par des considérations du même ordre que celles mises en

valeur par SUNDER-PLOSSMANN et notamment par la polyvalence morphologique et fonctionnelle. Ces faits, qui heurtent certes des esprits nourris de la doctrine de la spécificité rigoureuse des cellules, appellent le soupçon d'une origine possible des éléments polyvalents dans la crête neurale : à ce point que c'est un histologiste, BECHER, qui a incité SUNDER-PLOSSMANN à trouver dans les publications de HARRISON sur cette formation embryonnaire un argument à l'appui de sa thèse.

Peut-être n'est-il pas déplacé d'établir ici un parallèle avec un autre système, pendant longtemps méconnu et encore mystérieux dans certains de ces aspects : le système réticulo-endothélial d'Aschoff, dont P. CAZAL a fait une pénétrante étude sous le nom de système réticulo-histiocytaire. Ici aussi, nous sommes en présence d'éléments morphologiques susceptibles d'évolution dans des sens très différents, affectés, suivant le sens de cette évolution structurale, d'aptitudes fonctionnelles diverses. Il ne saurait être question de poursuivre ici le parallèle, mais nous prenons acte des acquisitions réalisées dans le système d'Aschoff pour ne pas nous en laisser imposer par des notions à priori quelque peu teintées d'hétérodoxie. Au demeurant, le parallèle, comme dans la définition mathématique, aboutit à une convergence si on le prolonge à l'infini, l'infini étant ici représenté par l'origine embryonnaire : le méséctoderme de PLATT, l'ectomésenchyme de HÆRSTADIUS, représentant une partie du mésenchyme constituée par des éléments de la crête neurale ectodermique.

L'origine dans la crête neurale des éléments du système conçu par FEYRTER représente donc l'hypothèse de travail que nous avons dégagée de l'étude historique et critique comme la plus propre à intégrer tous les éléments acquis dans les divers aspects du sujet et à légitimer la qualification de système suivant les vues du savant allemand.

Il nous revient, en effet, par des travaux tout récemment portés à notre connaissance, que l'érection en système d'éléments par certains côtés hétérogènes a suscité quelques objections. PATZELT, notamment, dont nous avons dit

qu'il souscrit dès la première heure aux idées de FEYRTER, a formulé dans un travail récent quelques critiques à l'encontre du terme d'organe appliqué par son ancien collègue viennois au groupement de cellules claires. Après quelques considérations pertinentes dont nous ferons plus loin notre profit, sur l'imprégnation argentique et aussi sur la paracrinie, PATZELT termine en indiquant qu'à son avis le processus d'endophytie dépasse le cadre de l'histologie normale. Mais les réserves qu'il énonce visent certains points de l'interprétation de FEYRTER ne paraissent pas ruiner l'édifice scientifique élevé par ce dernier. Nous pourrions en dire autant des remarques de WATZKA, en sorte que nous abordons notre étude du sujet en partant de bases solides.

Notre contribution visera à rechercher, dans l'histopathologie humaine surtout, des éléments propres à asseoir notre jugement sur la légitimité du système, sur son extension possible à des territoires de l'organisme jusqu'ici non explorés à ce point de vue, à soupçonner le rôle que jouent et l'ensemble du système et les divers secteurs topographiques, à éprouver la valeur du concept pour l'interprétation de certains problèmes litigieux, à élucider l'origine des cellules claires. Nous nous aiderons à l'occasion de l'expérimentation.

Autant de points, d'ailleurs plus ou moins solidaires, qui seront examinés analytiquement dans notre seconde partie où nous exposons nos recherches personnelles, organe par organe dans les divers domaines explorés.

DEUXIEME PARTIE

RÉSULTATS DE NOS RECHERCHES PERSONNELLES

Les pages qui suivent apporteront le bilan de nos investigations dans des domaines forcément très divers qui nous obligent à envisager successivement les chapitres suivants :

CHAPITRE PREMIER : CELLULES CLAIRES ET CRANIOPHARYNGIOMES.

CHAPITRE II : CELLULES CLAIRES ET CORPS THYROÏDE.

CHAPITRE III : CELLULES CLAIRES DU PANCRÉAS ET DES GLANDES SALIVAIRES.

CHAPITRE IV : CELLULES CLAIRES DE LA GLANDE MAMMAIRE.

CHAPITRE V : CELLULES CLAIRES DE TOPOGRAPHIES DIVERSES.

CHAPITRE PREMIER

CELLULES CLAIRES ET CRANIOPHARYNGIOMES

On s'étonnera peut-être de nous voir aborder dans ce travail l'étude des tumeurs cérébrales du type craniopharyngiome. Ce sujet pourrait paraître fort éloigné de la question qui nous occupe, mais, dans une récente étude, FEYRTER est amené à faire la remarque suivante : « Les îlots pavimenteux situés dans le revêtement de l'infundibulum hypophysaire représentent aussi de l'épithélium endocrinien..., ce ne sont pas des vestiges embryonnaires de l'invagination pharyngée, comme on l'admet souvent encore aujourd'hui à tort ». Frappés par cette assertion, nous avons estimé qu'il était assez simple d'en vérifier le bien-fondé en examinant attentivement les pièces d'exérèse de craniopharyngiomes, ces tumeurs représentant, somme toute, une « caricature » pathologique des formations pavimenteuses normales citées par FEYRTER. En effet, si ERDHEIM a admis que les craniopharyngiomes tirent leur origine d'inclusions de restes embryonnaires du canal cranio-hypophysaire, il s'en faut que cette théorie histogénétique soit restée admise par tous. C'est ainsi que ROUSSY et MOSINGER, dans un très beau travail critique, combattent l'opinion d'ERDHEIM et soutiennent l'idée que ces tumeurs dérivent des îlots para-malpighiens rencontrés avec une grande fréquence dans l'hypophyse humaine (53,70 % des cas selon GUIZZETTI, 36,50 % selon

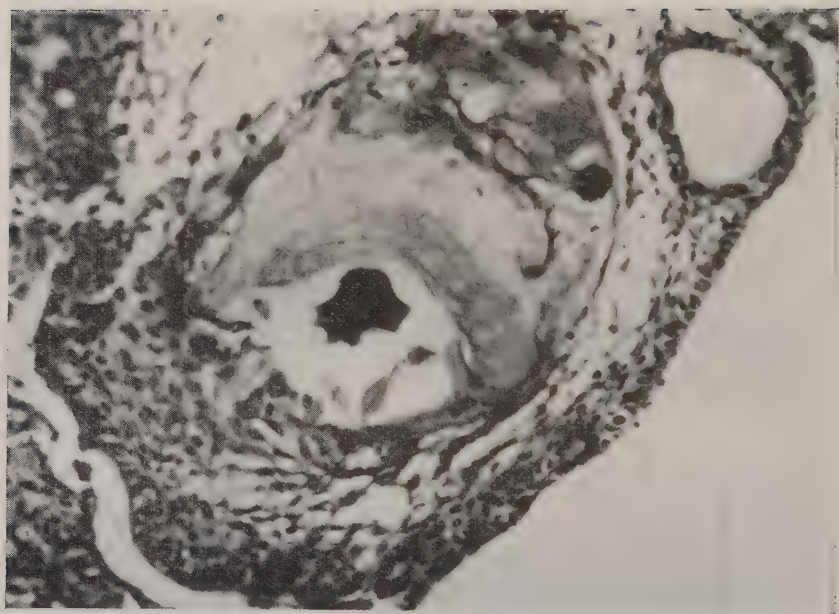


FIGURE 1

Craniopharyngiome

Succession des stades de la cellule claire de l'épithélium palissadique
à la formation épidermoïde

CARMICHAL). Ces îlots siègent surtout dans la pars tuberalis, ils résultent d'une métaplasie des travées épithéliales de cette région. Notons au passage que l'évolution également possible de ces travées dans le sens glandulaire aboutit à des éléments du type chromophobe.

Ces considérations d'histogénèse indispensables exposées, nous rapporterons le détail de nos constatations histopathologiques faites sur 7 craniopharyngiomes opérés par le Professeur agrégé Gros et faisant partie de la collection du Laboratoire de Pathologie générale.

1° *Spécimen P. 55-66*

Deux structures principales sont présentes dans cette pièce :

— l'une comporte de larges vésicules de taille variable, bordées d'une assise épithéliale mince à petits noyaux arrondis et hyperchromatiques. Une seule assise de ce type peut servir de paroi à deux vésicules voisines. Le contenu de ces dernières est hémorragique.

— l'autre inverse absolument le rapport entre épithélium et vésicule. Il s'agit ici, en effet, de vastes plages épithéliales formées de cellules serrées à noyaux plus volumineux, ovalaires, moins colorés que les précédents. Leur cytoplasme est pauvre et clair. De loin en loin, ces plages sont perforées comme à l'emporte-pièce par des lacunes arrondies, de petite taille, contenant quelques filaments de fibrine. Ces lacunes sont bordées d'une seule rangée de cellules dont les noyaux orientent leur grand axe perpendiculairement à la lumière.

Bref, ces deux formations réalisent, la première un aspect cylindromateux, la seconde un aspect pseudo-glomique.

Au milieu de la préparation serpente un long ruban d'épithélium cylindrique haut, pluri-stratifié et cilié, avec des cellules à mucus, qui cède la place par endroits à un épithélium cubique, uni-stratifié, dépourvu d'éléments mucipares. Au-dessous de cet épithélium on note la présence d'une formation d'allure plasmodiale à 8 ou 10 noyaux, à cytoplasme granuleux et éosinophile.

2° *Spécimen N. 54-50*

A partir d'un épithélium palissadique, classique dans les craniopharyngiomes, on voit dans cette préparation une série de stades cellulaires successifs aboutissant à de grands éléments granuleux, colorés en rose par l'érythrosine. Ceux-ci s'imbriquent, dessinent une sorte de tourbillon, sont progressivement étirés, laminés et perdent leur noyau. De sorte qu'il ne reste plus, en définitive, qu'une plage à structure en bulbe d'oignon dont les strates s'estompent jusqu'à ne plus former qu'une seule étendue d'aspect sablonneux, rose pâle. En certains points, l'évolution de ces cellules se fait vers la formation de cartilage hyalin qui peut s'imprégner de sels

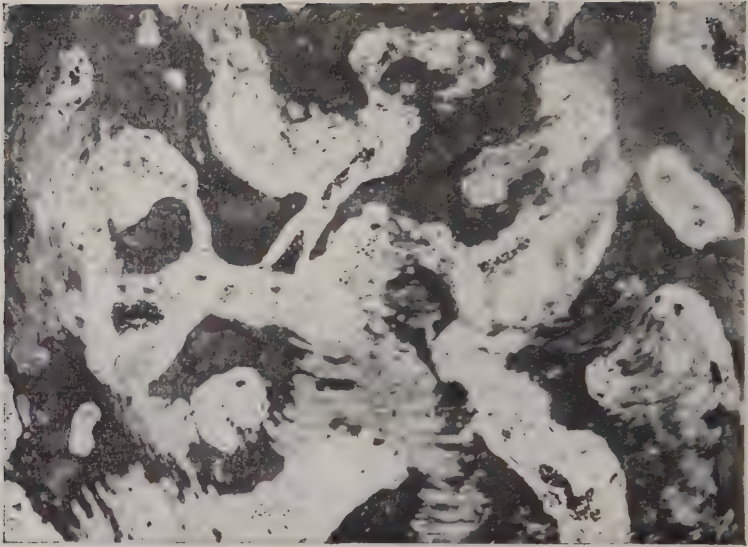


FIGURE 2
Craniopharyngiome : Plaque osseuse en voie de constitution

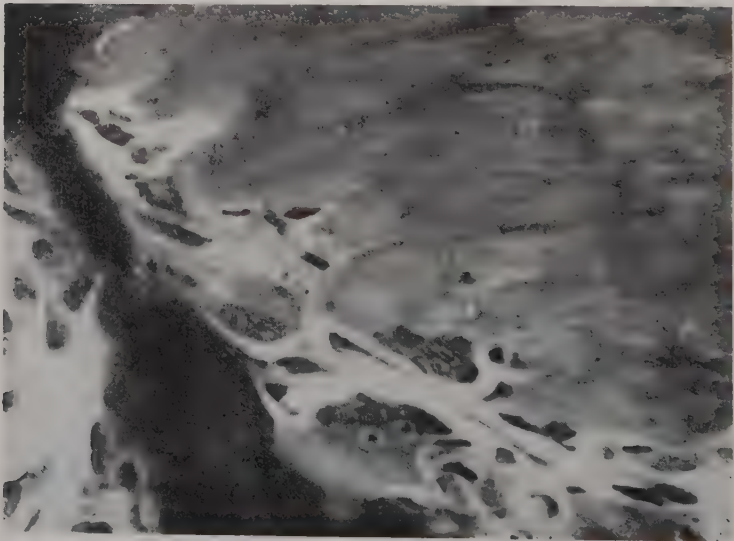


FIGURE 3
Craniopharyngiome : Plaque osseuse en voie de constitution
Noter les plasmodesmes

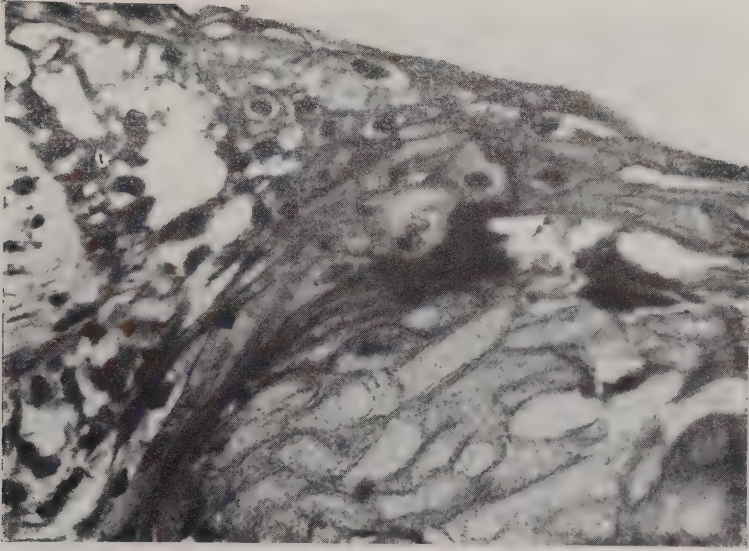


FIGURE 4
Craniopharyngiome

Laminage de cellules claires aboutissant à une structure épidermoïde

calcaires et aboutir à la constitution d'os. Les zones ainsi ossifiées contiennent des cellules du type ostéoclaste. Il est à remarquer que les larges cellules fortement oxyphiles initiales ont les caractères des oncocytes ; certaines sont plurinuclées (Fig. 1, 2 et 3).

3° *Spécimen N. 55-10.*

Au-dessous d'un épithélium palissadique, on note la présence de formations arrondies composées des mêmes éléments larges, granuleux, faiblement éosinophiles déjà décrits. Ces cellules s'imbriquent aussi en bulbe d'oignon. Par place, l'épithélium, revenant sur lui-même, cerne dans la boucle qu'il forme des plages d'éléments identiques non imbriqués mais dont les noyaux sont en voie de pycnose. Les formations arrondies signalées les premières sont, par endroits, calcifiées (Fig. 4).

4° *Spécimen N. 52-3.*

Cette pièce reproduit plusieurs des aspects précédemment rencontrés. On constate l'existence d'une double ligne d'épithélium adamantin séparée par une vaste plage d'aspect myxomateux. A quelque distance, on voit une formation kystique ou canaliculaire bordée en totalité par un épithélium cylindrique haut, cilié et pluri-stratifié. De larges cavités, contenant des débris cellulaires, des polynucléaires plus ou moins altérés et des hématies, résultent de la fonte localisée du tissu environnant et s'opposent à des formations pourvues d'une paroi épithéliale à cellules cubiques, uni-stratifiées, sans cellule mucipare et reposant sur une basale nette. L'un des pseudo-follicules montre nettement son mode de constitution : à la périphérie se trouvent des éléments fortement acidophiles, à grand noyau assez clair, puis des cellules progressivement gonflées, finement granuleuses, rose pâle, à noyau pycnotique. Au centre, ces noyaux ont disparu, les limites cellulaires se sont effacées, il n'y a plus qu'une masse amorphe à peine teintée de rose.

5° *Spécimen N. 51-19.*

La préparation ne contient qu'un très petit fragment de tissu dans lequel on voit cependant deux petites plages ovales entièrement circonscrites par un épithélium palissadique. Dans l'une, on constate la présence à la périphérie d'un élément de type plasmodial à 10 noyaux. Le centre de la formation est constitué par de volumineuses cellules éosinophiles, pâles, en voie de calcification.

6° *Spécimen N. 51-10*

Au-dessous d'un épithélium palissadique et en continuité avec lui on aperçoit une série de larges cellules éosinophiles, granuleuses, à des stades successifs d'évolution. Les unes après dégénérescence pycnotique de leur noyau forment des plages en voie de calcification comme celles déjà signalées. Les autres, après cytolyse, aboutissent à la constitution de larges zones d'aspect myxomateux (Fig. 5 et 6).

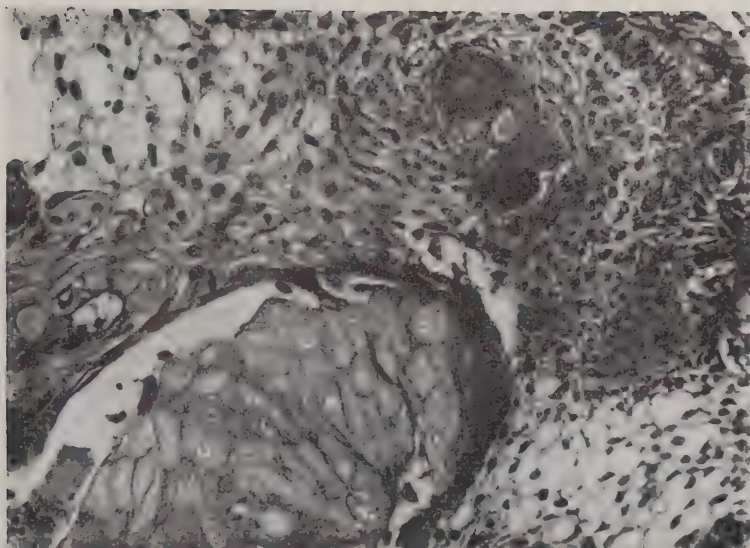


FIGURE 5
Craniopharyngiome : Stades évolutifs des cellules claires
vers la structure épidermoïde et la cytolyse

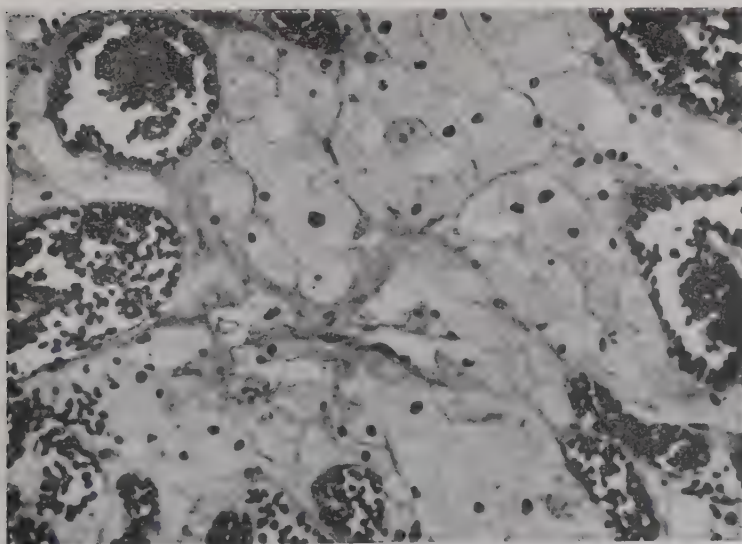


FIGURE 6
Craniopharyngiome : Cellules claires du type large granuleux
bordant directement des lacunes sanguines

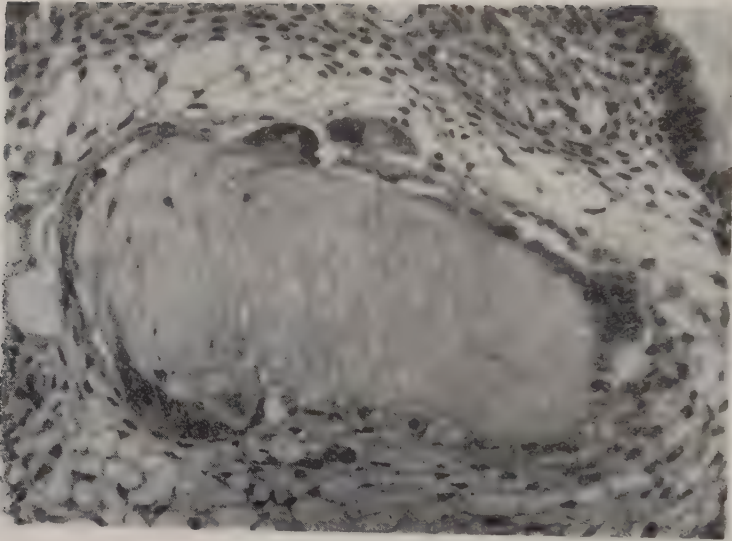


FIGURE 7

Craniopharyngiome : Plaque épidermoïde dégénérée entourée de plasmode

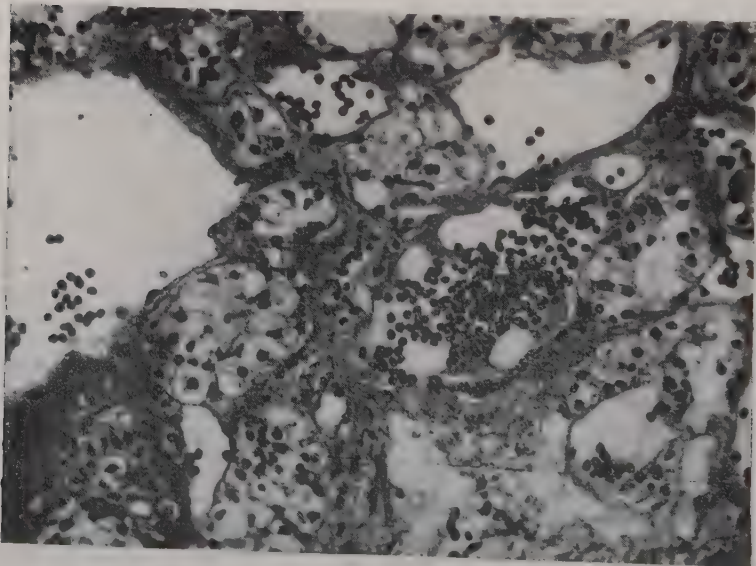


FIGURE 8

Craniopharyngiome : Boyaux de cellules claires et lacunes sanguines

7° *Spécimen N. 54-56.*

Cette préparation qui reproduit la plupart des aspects décrits dans les précédentes est remarquable par l'abondance des cellules claires qu'on voit évoluer dans le sens de grandes cellules granuleuses, laminées et au-delà vers la formation de tissu osseux. En trois points de la lame, présence d'éléments de type plasmodial, granuleux mais fortement éosinophiles (Fig. 7 et 8).

Quelques points de ces descriptions méritent d'être mis en lumière. A côté, en effet, d'éléments bien connus (épithélium palissadique de type adamantin, plages épidermoïdes, aspects cylindromateux, transformation en tissu osseux, etc . . .) nous avons rencontré des formations tout à fait spéciales. C'est l'aspect pseudo-glomique chez certains de nos sujets, la présence d'éléments clairs superposables à ceux des hypernéphromes dont on peut suivre la genèse à partir de l'épithélium palissadique ou des cellules des travées sous-jacentes aux améloblastes. C'est encore la découverte de volumineuses cellules polyédriques à cytoplasme granuleux, acidophile, qui paraissent répondre aux oncocytes décrits en d'autres circonstances par HAMPERL. C'est, enfin, une évolution dans le sens conjonctif avec élaboration au delà de formations épidermoïdes de fibres musculaires, de plasmods, dont la vacuolisation centrale très particulière permet d'envisager la nature angio-formatrice, de cellules réticulées d'allure déciduale, d'os, tantôt par transformation directe, semble-t-il, d'éléments épidermoïdes, tantôt par ostéogénie au contact de cellules de type méningocytaire avec différenciation de véritables ostéoclastes.

Tous ces aspects qui, à l'exception du dernier, n'ont pas été à notre connaissance signalés jusqu'ici, permettent de considérer le craniopharyngiome sous un tout autre jour. On se souvient en effet que FROHLICH, comme BUCHNER et comme ALTMANN, a insisté sur la ressemblance de certaines formations de cellules claires, dans l'appareil respiratoire notamment, avec les glomi carotidien et aortique. Nous sommes

amenés à confirmer encore ce point de vue en ce qui concerne certaines de nos pièces. Les auteurs précités tiraient argument de cette analogie pour soutenir l'origine neuro-eotodermique des cellules claires de Feyrter. Nous considérons la découverte d'un aspect pseudo-glomique dans un craniopharyngiome comme plaidant encore dans ce sens.

La constatation d'oncocytes, non seulement n'est pas faite pour nous étonner, mais encore était, dirons-nous volontiers, presque attendue. En effet, ces cellules que nous avons déjà eu l'occasion de voir et dont nous reparlerons plus longuement à propos de la thyroïde et des glandes salivaires, sont assimilées par ALTMANN à une variété de cellules claires. Sans vouloir anticiper sur cette conception qui sera discutée dans notre chapitre consacré au corps thyroïde, nous indiquerons que la métachromasie des oncocytes à la thionine-tartrique, expressément signalée par HAMPERL en 1950, est aussi une des caractéristiques des cellules de FEYRTER. L'assimilation des deux nous paraît donc parfaitement admissible et la présence d'oncocytes dans les craniopharyngiomes milite en faveur du rattachement de ces derniers au « système endocrinien périphérique diffus ». Des preuves non moins valables sont fournies par l'existence dans ces mêmes tumeurs de cellules décrites dans d'autres organes et dans le cadre du système des cellules claires par certains auteurs (c'est le cas des éléments du type hypernéphrome) ou par nous-même au cours de ce travail (comme les cellules d'aspect décidual ou les plasmodes).

Si tous les faits nouveaux que nous apportons tendent à confirmer la conception histogénique de ROUSSY et MOSINGER, ils ne permettent pas cependant de rejeter formellement celle d'ERDHEIM. En effet, il est possible que les vestiges de la poche de Rathke abrite des éléments ayant la valeur de cellules de FEYRTER. HAMPERL a signalé l'existence d'oncocytes dans la paroi des kystes de cette origine. Il faut d'ailleurs se souvenir que la théorie d'ERDHEIM repose sur le rapprochement fait par cet auteur entre les craniopharyngiomes et certains reliquats du tractus thyro-glosse. Or, dans ces

derniers, ALTMANN a mis en évidence des cellules « parafolliculaires » qui font partie du système des cellules claires. On voit que le parallélisme entre canal cranio-hypophysaire et canal thyreo-glosse peut être poussé plus loin encore que ne le soupçonnait ERDHEIM ! En définitive, nous pensons qu'on ne peut pas incriminer les reliquats de la poche de Rathke en *tant que tels* à l'origine des craniopharyngiomes, car si, éventuellement, ils y jouent quelque rôle, c'est *comme vecteurs de cellules claires*. Nous trouvons des raisons supplémentaires de le penser dans le travail de MULLER et OSWALD sur les « kystes de Rathke » dont la figure 3 montre au-dessous de l'épithélium cilié de l'un de ces kystes, un élément qui, selon toute vraisemblance, est une cellule claire. Par ailleurs, SHANKLIN, en 1950, dans une étude détaillée sur « l'incidence et distribution des cils dans l'hypophyse humaine avec description de kystes microfolliculaires, dérivés de la fente de Rathke », fait des remarques de grand intérêt à nos yeux. Il écrit en effet : « Nous avons noté que les capsules des follicules et des kystes étaient souvent incomplètes et qu'à cet endroit *les cellules bordantes ciliées étaient en continuité avec les cellules chromophobes voisines*. Nous interprétons de telles zones come des points où les cellules chromophobes sont différenciés et forment des cils ». Dans le même article est rapportée l'opinion de SEVERINGHAUS selon laquelle les cellules épithéliales hautes du lobe antérieur de l'hypophyse « forment des tumeurs chromophobes qui sont toujours dépourvues de granules et ont souvent un caractère embryonnaire ». Et SHANKLIN ajoute que « SEVERINGHAUS interprète ce qu'il appelle des chromophobes ciliées bordant les kystes dans le lobe antérieur du chien, comme une différenciation de cellules spécialisées plutôt que comme une dépendance de restes épithéliaux embryonnaires ».

Il nous a paru d'un puissant intérêt de donner ces opinions, émises indépendamment, avant de conclure sur la contribution qu'apporte l'étude du craniopharyngiome à la solution du problème des cellules claires. Elles affirment

l'existence de rapports directs dans les deux sens entre éléments ciliés et cellules chromophobes, le passage d'une variété à l'autre se faisant au gré de circonstances plus ou moins mystérieuses. Il y a là, dans ces transformations morphologiques et dans les variations physiologiques correspondantes, une analogie certaine avec les modifications que SUXNER-PLASSMANN, prête à ces cellules neuro-hormonales, lesquelles rappelons-le, s'identifient, au moins dans la thyroïde, aux cellules claires de FEYRTER. Il y aurait donc là, en dehors d'analogies morphologiques grossières, un rapprochement supplémentaire à établir entre cellules chromophobes et cellules claires au sens de FEYRTER.

Quoiqu'il en soit de ce dernier point, l'analyse de nos craniopharyngiomes nous montre des structures très variées, que l'on est en droit de considérer comme l'expression de transformations traduisant des potentialités morphogénétiques multiples d'un élément appartenant peut-être à l'origine à la poche de Rathke, mais présentant en tout état de cause la curieuse propriété de donner naissance, d'emblée ou par degrés successifs, à une série de formations qui ont pu, en d'autres points de l'organisme, être interprétées comme des aspects évolutifs variés de la cellule claire. Il n'est donc pas abusif de soupçonner dans les craniopharyngiomes, la responsabilité initiale de la cellule claire de FEYRTER, que celle-ci provienne de restes embryonnaires de la poche de Rathke (où elle pourrait figurer à la manière des éléments de l'organe insulaire dans le canal pancréatique) ou d'une différenciation de cellules antéhypophysaires suivant les idées de SEVERINGHAUS. C'est ainsi que nous avons cru pouvoir reconnaître aux craniopharyngiomes, dans un travail antérieur, les caractères d'un carcinoïde, mais d'un carcinoïde, dont les cellules originelles peuvent édifier des éléments de la série conjonctive (myofibrilles, tissu osseux, etc...) et à ce titre qui prend à l'occasion figure-

de *tumeur mixte*. Nous réservant de tirer de ces faits les conséquences d'ordre général et d'ordre spécial qu'ils comportent, nous nous bornerons ici à remarquer que d'une part l'étude des craniopharyngiomes apporte aux vues de FEYRTER quelques arguments morphologiques de valeur, cependant que réciproquement la notion de système des cellules claires fait apparaître ces néoformations sous un aspect original et séduisant. Dans la démarche inductive, comme dans la déduction, le raisonnement scientifique appliqué au craniopharyngiome trouve dans la conception des cellules claires un élément d'un incontestable intérêt.

CHAPITRE II

CELLULES CLAIRES ET CORPS THYROÏDE

Il peut paraître superflu de revenir sur la question des cellules claires de la glande thyroïde. Un très remarquable travail d'ALTMANN semble avoir épuisé ce sujet, auquel nombre d'auteurs ont également consacré des études détaillées, sans soupçonner, le plus souvent, l'existence d'éléments du même ordre dans d'autres organes.

Dès 1876, en effet, BABER constate dans la thyroïde du chien, et quelques années après, dans celle du chat, la présence de cellules abondamment pourvues de cytoplasme et que, pour cette raison, il dénomme « parenchymatous cells ». Il les trouve aussi bien dans le tissu conjonctif interfolliculaire qu'à l'intérieur de la paroi des follicules, ce qui l'amène à penser que ces éléments pénètrent progressivement dans la bordure épithéliale des vésicules thyroïdiennes. Mais, en 1881, BABER fut amené à envisager une migration en sens inverse, les cellules parenchymateuses se détachant de l'épithélium folliculaire pour gagner les espaces interfolliculaires.

Très vite, des constatations identiques furent faites pour la thyroïde humaine. WOLFLER individualise de 1880 à 1883 des éléments épithéliaux dans le tissu conjonctif interfolliculaire chez l'homme, surtout dans la région centrale (ou

« médullaire ») de la glande. Quant aux éléments constituant la « corticale », ils semblent répondre en réalité à des parathyroïdes incluses, alors inconnues. Soulignons, dès maintenant, comme un point digne de remarque, ces rapports possibles ou ces confusions avec des cellules parathyroïdiennes dont nous verrons d'autres exemples. Ces faits ont à nos yeux le mérite d'objectiver une ressemblance morphologique nette entre les « cellules claires » thyroïdiennes et celles des parathyroïdes qui, à notre avis, n'est pas du domaine de la coïncidence pure. La description de WOLFLER est confirmée en 1886 par HORSLEY et deux ans après WELCH et HALSTED. Cependant, WOLFLER admettait déjà la possibilité d'adénomes développés à partir de ces cellules interfolliculaires, suivi par LUSTIG (1891), PODACK (1892) et RIVIERE, l'année suivante. ANDERSON, en 1894, considère que ces éléments dérivent de la paroi d'un follicule vidé de son contenu colloïde et collabé. La même année paraît le travail de HURTHLE qui, frappé par les dimensions de ces cellules, les qualifie de « cellules à protoplasme abondant » (protoplasmareichen Zellen). Mais, en même temps, il range à côté de ces cellules d'autres plus petites, ou « *pauvres en cytoplasme* », plus proches par leurs caractères des éléments folliculaires habituels, mais pourvues de granulations nettes, et des cellules intermédiaires entre les précédentes et les « protoplasmareichen Zellen ». ZIELINSKA, la même année, constate aussi la présence de cellules interfolliculaires thyroïdiennes. De même, par la suite MOTTA-COCO (1900-1901), VOX EBNER (1902), GETZOWA (1907) et MICHAUD (1908). Pour la première fois, en 1909, une fonction sécrétoire est attribuée aux éléments interfolliculaires par LOBENHOFFER. Avec HALPENNY et THOMPSON, nous retrouvons l'assimilation aux cellules parathyroïdiennes (1909) bien que THOMPSON y ait renoncé l'année suivante. Toutefois, VINCENT, dans une série de travaux échelonnés entre 1906 et 1911 et exécutés sur le chien, arrive à la même conclusion qu'HALPENNY et THOMPSON. TSCHASSOWNIKOW va plus loin dans ce sens en admettant que les cellules interfolliculaires proviennent de l'épithélium des follicules et donnent naissance à des cellules parathyroïdiennes ! (1914).

Chez le nourrisson, HESSELBERG retrouve les cellules inter-folliculaires (1910) et WATSON les décrit la même année dans la thyroïde du rat des champs. En 1911, SANDERSON-DAMBERG note dans la paroi folliculaire des formations qui ne paraissent pas sans rapport avec les cellules parafolliculaires. BIEDL (1916) établit pour la première fois une parallèle entre le nombre des éléments interfolliculaires et l'augmentation de la fonction thyroïdienne. Au même moment, NORRIS, décrit les évaginations solides à partir de l'épithélium folliculaire évoluant vers la formation de nouveaux follicules. Quatre ans après, ADLER, sur un matériel nouveau : la thyroïde de chauve-souris au sortir du sommeil hivernal, note aussi l'existence d'amas épithéliaux pleins en dehors des follicules. HAIDENHAIN, suivi en 1925 par LUCIEN, PARISOT et RICHARD, pense que ces éléments interfolliculaires constituent une véritable réserve à l'intérieur de la glande et leur donne le nom de « cellules résiduelles ». En 1925, toujours, GOLDNER voit le nombre de nids cellulaires interfolliculaires croître après stimulation de la thyroïde du cobaye. Peu de temps auparavant, TAKAGI, à l'aide de techniques mitochondriales, apporte quelques précisions sur la thyroïde du chien. Pour l'auteur japonais, les éléments interfolliculaires ont un rôle sécrétoire, leur produit pouvant être déversé, au moins en partie, dans la cavité du follicule (1921-23). Chez l'homme, à tout âge, on retrouve ces mêmes cellules selon WILLIAMSON et PEARSE (1923), puis WILLIAMSON seul (1925-1926) cependant que WEGELIN les décrit et les étudie chez l'enfant jeune (1926).

Des divergences se manifestent à cette époque au sujet du rapport possible de l'hyperactivité thyroïdienne avec les cellules interfolliculaires. Alors qu'ELSE, GROW et LEMERY (1926), puis ELSE (1927) établissent un parallèle entre ces deux facteurs chez le chien, comme BERNARD (1927) chez la chienne gravide également, comme COURRIER (1928) et FLORENTIN (même année), LASOWSKY, lui, prétend que le nombre de ces éléments est en raison inverse de l'activité glandulaire (1926). RINDONE pense que les cellules interfolliculaires n'ont rien à voir avec la néoformation de follicules. Leur quantité

serait variable suivant les glandes (1926). Cette opinion est combattue l'année suivante, par UHLENHUTH qui, chez la salamandre, montre que ce rôle appartient aux éléments interfolliculaires jusqu'à la métamorphose seulement. MARINE retrouve chez l'homme ces formations et admet qu'elles sont sensibles aux facteurs augmentant l'activité de la thyroïde (1928). Dans la période qui suit, une série d'auteurs confirment l'existence de tels nids épithéliaux dans le corps thyroïde d'animaux divers : cobaye, ruminants, poules, brebis, chien singe (BENOZZI 1929, SPOTTEL 1929, STEFKO 1929, KOHN 1930, ALEXANDROV 1931, FAZARRI 1932). En même temps, GENOVA affirme le rôle de l'espèce, de la race, de l'âge dans le nombre des cellules interfolliculaires (1929). Utilisant des techniques colorant l'appareil de Golgi, MURAKAMI confirme l'idée de son compatriote TAKAGI quant aux fonctions sécrétoires de ces éléments (1939-1931). De 1930 à 1933, ZECHEL d'une part et NONIDEZ d'autre part, travaillant isolément, redécouvrent les cellules interfolliculaires mais, tandis que le premier pense qu'elles participent à la destruction des follicules, le second voit dans ces « cellules parafoolliculaires » des formations sécrétrices. Sous la direction de NONIDEZ, Miss RAYMOND les retrouve chez le lapin (1932). De leur côté FALIN (1934) puis OHKUBO (1935) en font autant chez le chien, enfin THOMAS (1934 aussi) chez la souris, le rat, le cobaye et le lapin.

La réalité des cellules interfolliculaires paraît encore affirmée par les constatations de SEVERINGHAUS (1933), de FLORENTIN à nouveau de 1929 à 1932, de MORITZ (1931), de BERBERICH et FISCHER-WASELS (1932) puis de TRENDELENBURG (1934) chez l'homme. Les rapports entre l'hyperfonction de la glande et le nombre des cellules interfolliculaires sont une fois encore soutenus par PAAL et KLEINE en 1933, par BASTENIE et ROOST en 1935, par VON VICARI (1936-1937) chez la chienne gravide, par VACIRCA (1936) après emploi d'hormone thyroïdienne, par GLEBINA (dans la thyroïde hivernale du renard) en 1937, par BAILLIEF, enfin, la même année, chez les rats exposés au froid.

Les cellules interfolliculaires sont décrites dans la thyroïde du veau (LUNA 1932), du moineau, de l'oie, du cobaye, de l'écureuil, du hérisson et du porc (WATZKA 1934). Ce même auteur les retrouve dans la glande de l'enfant jeune.

CAHANE et CAHANE, en 1936, constatent leur augmentation en nombre après section de la tige pituitaire du rat, alors que FASELLA (1935) et ALLARA (1938-1939-1950) voient en elles un stade du cycle folliculaire. GODWIN (1936-1937) chez le chien, VAN DYKE (1944-1945) chez la brebis et le rat, essayent de préciser leur origine embryonnaire. EGGERT, étudiant les cellules interfolliculaires de divers animaux (souris, rat, cobaye et chien) et de l'homme, ne partage pas leur conclusion (1938). BARGMANN (1939-1951) rejoint, lui, tout à fait celle déjà ancienne de NONIDÉZ.

En 1940, tandis que SMITH et STORKEY chez la souris et ANDREASSI chez l'homme voient le nombre des éléments interfolliculaires décroître avec l'âge du sujet, ALTMANN apporte dans cette question si difficile un élément nouveau en rattachant ces cellules à « l'organe endocrinien épithélial diffus » dont la conception est due à FEYRTER (1938-1946). Huit ans plus tard, STEINER conclut dans le même sens. Dans l'intervalle HRUBY (1941) avait montré l'existence de granulations tannophiles moins intensément colorées dans les cellules interfolliculaires que dans celles de la paroi du follicule. Depuis cette époque, divers auteurs ont signalé l'existence des premières chez divers animaux : KLOSE (1942) chez les urodèles, DOBBERSTEIN et MATHIAS (1943) chez le porc, GAMBARRO (1943) chez l'anguille, et chez l'homme GHIGI (1938-1942) ; CAMERON (1945). Pour MODLINGER (1943-1945) dans la thyroïde du cobaye, comme pour BAKAY dans celle du chien (1944-1945-1947-1948), plus la glande est active, plus les cellules interfolliculaires sont nombreuses.

GERALDES BARBA les voit, chez le lapin et le cobaye, naître de la paroi folliculaire et leur assigne une double fonction d'élaboration de néofollicules et de sécrétion. Lui aussi les trouve en plus grand nombre dans les thyroïdes activées (1944 à 1950).

CHARRIPER et GORDON étudient l'action du thiouracil sur la glande du rat et notent un bourgeonnement de l'épithélium folliculaire aboutissant soit à la formation de nouveaux follicules, soit à celle de travées interfolliculaires.

La plupart des traités récents d'histologie en font mention, comme celui de LEVI en 1946 et celui de MAXIMOW et BLOOM en 1948, cependant que dans son rapport de 1951 sur l'histophysiologie thyroïdienne, K. PONSE écrit : « Il y a cependant (dans la thyroïde) une autre catégorie de cellules spéciales ; éléments arrondis (cellules rondes de BENSLEY) qui se retireraient de la surface épithéliale (O. L. THOMAS et deviendraient sous-jacents à l'épithélium normal. PONSE et ALESCHIN estiment qu'elles le deviennent à la suite d'amitoses verticales de cellules actives. Ces éléments que nous avons baptisés du nom de « *cellules souches* » ont un chondriome raréfié et se multiplient par amitose ; ils peuvent donner naissance à des noyaux plasmodiques qui percent secondairement la basale folliculaire et constituent ainsi des « îlots interstitiels ». Ce sont les cellules parafolliculaires de THOMAS, ALESCHIN, BASTENIE qui sont probablement identiques aux éléments argentaffines de NOXIDEZ ».

Si l'on fait abstraction de quelques nuances dans la description et des inévitables divergences d'interprétation, un fait semble donc acquis : l'existence, dans la thyroïde de l'homme et d'un nombre important d'animaux, de cellules situées en dehors des follicules, au sein des espaces conjonctifs péri et interfolliculaires, constituant un véritable tissu interstitiel.

En réalité, cette notion elle-même, n'est pas acceptée unanimement. Et, en regard de la longue liste d'auteurs que nous venons de citer, il faut en dresser une seconde, moins importante en vérité, groupant les chercheurs pour qui les cellules interfolliculaires relèvent simplement d'une erreur d'observation.

L'année même où BABER décrivait ses « cellules parenchymateuses » ZEISS, en faisant se déliter des thyroïdes de brebis et de veau par macération, ne parvenait pas à retrou-

ver des groupes cellulaires solides. En 1899, GARNIER soutient, le premier, que ces formations interfolliculaires répondent, en réalité, à la paroi de follicules dont la lumière inférieure au plan de coupe, n'était pas intéressée par elle. Il basait cette affirmation sur l'examen de coupes en séries. MAWAS (1911) pense qu'il s'agit effectivement de section de follicules très pauvres en colloïde. Dès lors, ce sont ces mêmes arguments qui vont réapparaître de loin en loin sous la plume de divers chercheurs : SOBOTA en 1915, JACKSON en 1916, chez le rat, WILSON (1927-1928), RIENHOFF (1929-1930) chez l'homme, GEUER (1931) chez le cheval, VERDOZZI (1935), WILLIAMS (1937-1938-1939), STAUDACHER-DALLE ASTE (1941), VERDOZZI et NOVELLI (1944), LUDWIG (1953). On peut résumer aisément l'opinion de ces auteurs en une seule phrase : les cellules parafolliculaires n'existent pas, car les reconstructions thyroïdiennes ne les font pas apparaître, ces îlots relèvent, en fait, d'une coupe tangentielle de follicules. Ainsi, au terme de ce long historique, la question de la réalité même des cellules dites « parenchymateuses » par BABER, riches en cytoplasme » par HURTHLE, « parafolliculaires » par NOXIDEZ, « résiduelles » par HAIDENHAIN, « grises » par GODWIN, demeure, non sans ironie, entière. Si leur existence peut être prouvée, il conviendra de préciser leur comportement au cours de la stimulation thyroïdienne et leur rôle possible dans les affections de la glande s'accompagnant ou non de troubles fonctionnels.

a) *Le problème de l'existence des cellules claires thyroïdiennes :*

Il nous a paru difficile, sur des coupes banales de thyroïde humaine ou animale de trancher formellement de l'authenticité ou non d'éléments para ou interfolliculaires. Il suffit d'examiner avec quelque attention une préparation de tissu thyroïdien pour voir, entre les follicules, des cellules isolées ou groupées, en plus ou moins grand nombre. Les unes ont manifestement tous les caractères des cellules folliculaires : il paraît donc logique d'admettre qu'elles re-

présentent la calotte d'un follicule dont la lumière n'a pas été intéressée par la coupe. Par contre, certains de ces éléments en position para ou interfolliculaire ont une structure nettement différente. Il s'agit de cellules plus larges que les précédentes, à noyau arrondi plus clair, à cytoplasme finement granuleux et infiniment plus pâle allant d'une teinte rose légère, à un aspect presque optiquement vide. On peut alors se demander, avec quelque raison, si l'on n'a pas affaire à un deuxième type épithélial thyroïdien extra-folliculaire. Mais des éléments identiques se retrouvent dans la paroi des follicules. On peut donc prétendre que la position interfolliculaire de ces éléments est également simulée par un artifice de coupe, le rasoir intéressant tangentiellement un follicule. LUDWIG, qui est le dernier à avoir abordé ce problème, auquel il a consacré trois articles massifs en 1951, 1953 et 1954, pense l'avoir résolu en réalisant des coupes en série de thyroïdes de chien et de rats, certains de ces derniers ayant reçu 20 mgrs de thiouracil quotidiens pendant deux semaines. Les conclusions de l'auteur suisse sont les suivantes:

1° Il n'y a qu'un seul type d'épithélium dans la thyroïde. Les différences de coloration cellulaire tiennent au degré d'activité des follicules. Lorsque les cellules qui les bordent sont basses, endothéliales, elles prennent intensément les colorants. Au contraire, lorsqu'elles sont cubiques ou cylindriques, leur affinité tinctoriale est moindre.

2° Les amas parafolliculaires sont le résultat de coupes tangentielles.

3° Dans la paroi des follicules existent effectivement des éléments « volumineux », arrondis, à gros noyau central... identiques aux « parenchymatous cells » (BABER), « protoplasmareichen Zellen » (HURTHLE) « macrothyrocytes » (ZECHEL), « parafollicular cells » (NONIDZ), « grosse helle ZELLEN » (ALTMANN). LUDWIG baptise ces cellules macrothyrocytes et pense qu'elles « représentent le stade initial d'une mitose ».

Cette démonstration paraît, *a priori*, sans réplique. En fait, un certain nombre de remarques doivent être faites qui en atténuent quelque peu la rigueur.

Notons d'abord combien serait surprenante l'attitude de nombre d'histologistes et d'histopathologistes de valeur qui pendant près de 80 ans ont décrit ces formations interfolliculaires, sans envisager un seul instant la possibilité d'un artéfact ou sans tenir compte des objections de certains ! Car nous avons vu qu'avant LUDWIG divers chercheurs s'étaient élevés contre cette interprétation, tirant argument eux aussi de coupes sérieées ou de reconstitution de la glande. Malheureusement, la même technique a permis à GENOVA par exemple, d'affirmer la réalité des cellules interfolliculaires en tant qu'éléments séparés, distincts, absolument indépendants de l'épithélium des follicules !

Si d'autre part, on peut admettre qu'il s'agit d'un artifice de coupe en présence d'une cellule apparemment séparée du follicule ou collée tout contre la paroi de ce dernier, il n'est plus possible d'interpréter de la sorte les éléments qui se présentent encore enclavés entre le pôle basal de deux cellules folliculaires. Ces aspects « en coin » avec ou sans débord de la cellule dans l'espace interfolliculaire ont été bien décrits par NONIDZ, notamment, qui en donne des microphotographies et des reproductions à la chambre claire.

Un autre point singulier est l'affinité des « macrothyrocytes » pour l'argent. Cette propriété n'est niée par personne et LUDWIG l'admet parfaitement. Or NONIDZ, avec la méthode au nitrate d'argent de Cajal, a montré que ses cellules parafolliculaires ou ses « clusters » interfolliculaires étaient argentaffines. Comment penser à la constante répétition d'une coïncidence qui ferait passer toujours le plan de coupe tangentiellement à des points de la paroi folliculaire ne comportant que des « macrothyrocytes », les auteurs étant par ailleurs unanimes à reconnaître que ces cellules n'ont pas de disposition régulière et constante dans le follicule ?

La même remarque est valable en ce qui concerne l'augmentation du nombre de cellules parafolliculaires lors de la stimulation spontanée ou provoquée de la thyroïde (MODLINGER, BAKAY, PAAL et KLEINE, BASTENIE et ROOST, VON VICARI, VACIRCA, ELSE, BERNARD, COURRIER et FLORENTIN, MARINE, ALTMANN). En effet, on pourrait admettre que, dans ce cas, il y a formation d'une certaine quantité de follicules jeunes, de petite taille, dont le pôle supérieur, décapité par la coupe sans intéresser la lumière, en imposerait pour des amas interfolliculaires. Mais, outre que leur maximum de production se situe une semaine après l'arrêt de la stimulation (ALTMANN), on a signalé la présence de cellules parafolliculaires abondantes dans l'hypothyroïdie. De plus, il n'est pas possible de penser que les éléments argentaffines de la paroi folliculaire sont groupés seulement au pôle supérieur de nouveaux follicules.

On voit à quel point il est difficile de se faire une opinion objective en prenant connaissance des nombreux travaux consacrés à la question :

b) Démonstration expérimentale de la réalité de ces éléments

Aussi nous avons voulu nous affranchir de l'espèce de routine qui a conduit nos prédécesseurs à s'adresser, non sans logique d'ailleurs, à la stimulation ou au blocage de la glande par les antithyroïdiens pour étudier plus aisément les cellules parafolliculaires. Nous sommes partis de cette idée que les cellules claires ne jouaient pas un rôle fonctionnel tel que les auteurs l'envisageaient jusqu'ici. Nous ne pensions pas que ces éléments participaient uniquement et de *façon directe* à la fonction glandulaire en élaborant de la colloïde ou un autre produit, hormonal ou non, déversé dans la vésicule. Leur contribution à la résorption colloïdienne nous paraissait encore plus sujette à caution. C'est pourquoi, si nous avons tenu à nous rendre compte par nous-même de l'influence de la T. S. H., nous avons donné surtout tous nos soins à une expérimentation reposant sur

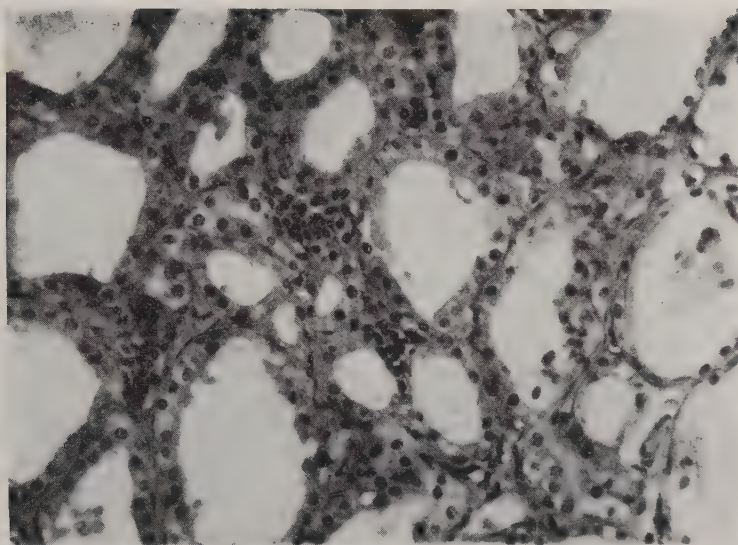


FIGURE 9
Thyroïde de Cobaye après 50 unités de S.T.H.

l'emploi de l'hormone somatotrope qui nous paraît constituer, en la matière, un essai entièrement original. Les raisons du choix de cette hormone, qu'on entrevoit déjà ici, se préciseront dans les chapitres ultérieurs.

Nous nous sommes adressé, comme animal d'expérience, au cobaye. Il a en effet l'avantage d'avoir une thyroïde beaucoup moins activée à l'état normal que celle du lapin, par exemple, et tout effet stimulant s'inscrit donc avec netteté dans son parenchyme. La S. T. H. utilisée était l'hormone somatotrope du Laboratoire CHOAY, Série S. 34. (Nous exprimons ici toute notre reconnaissance au Docteur Henri CHOAY qui a bien voulu nous procurer la S. T. H. et la T. S. H. nécessaires à notre expérimentation). Nous l'avons injectée à la dose de 50 unités Evans un jour sur deux, de telle sorte que la dose totale minima a été de 50 unités et la dose maxima de 200 unités. Un cobaye, cependant, a été soumis à une injection quotidienne de 50 unités pendant

7 jours consécutifs, recevant ainsi 350 unités au total. Le corps thyroïde (avec divers autres organes) a été prélevé dès l'animal sacrifié et plongé aussitôt dans le fixateur (formol, Hollande sublimé alcoolique).

Deux faits sont à noter : nos animaux dont le poids oscillait entre 550 et 680 grammes sont restés stationnaires pendant toute la durée de l'expérience, ceux d'entre eux qui ont reçu les plus fortes doses totales (200 unités et au-delà) présentaient une forte augmentation de volume de leur thyroïde. Celle-ci, qui, normalement, demande à être disséquée avec minutie, était apparente, débordant largement la trachée et mesurait 8 mm de long sur 4 mm 5 de large. Elle pesait 0 gr. 40.

Sous le microscope, nous avons fait les constatations suivantes :

1° *chez l'animal ayant reçu 50 unités*, la glande apparaissait formée, surtout à la périphérie, de follicules à large lumière, dont la paroi est faite d'un épithélium cubique assez bas. La charge colloïde n'est pas très abondante, les vésicules sont nettement espacées, des aires conjonctives peu denses, mais larges, isolant les follicules les uns des autres. Dans la région centro-thyroïdienne, ils sont de plus petite taille, plus étroitement groupés, au point que la paroi de l'un est au contact de celle du voisin. Si l'on observe les vastes espaces interfolliculaires de la périphérie de l'organe, on constate qu'ils contiennent des amas arrondis, pleins, formés de cellules polygonales, plus ou moins intensément colorées par l'éosine, à noyau arrondi et plutôt clair. Ces amas sont nombreux. Ils répondent, comme nous avons pu nous en assurer par des coupes en séries, à des follicules thyroïdiens dont la seule calotte, à l'exclusion de la lumière, a été intéressée par la première coupe. On peut suivre, en effet, au fur et à mesure que la section se fait plus profonde, l'apparition d'une flaque colloïde de plus en plus large, le maximum correspondant à l'équateur du follicule. Par contre, au centre de la glande, on peut distinguer au voisinage des vésicules d'autres amas dans lesquels les limites

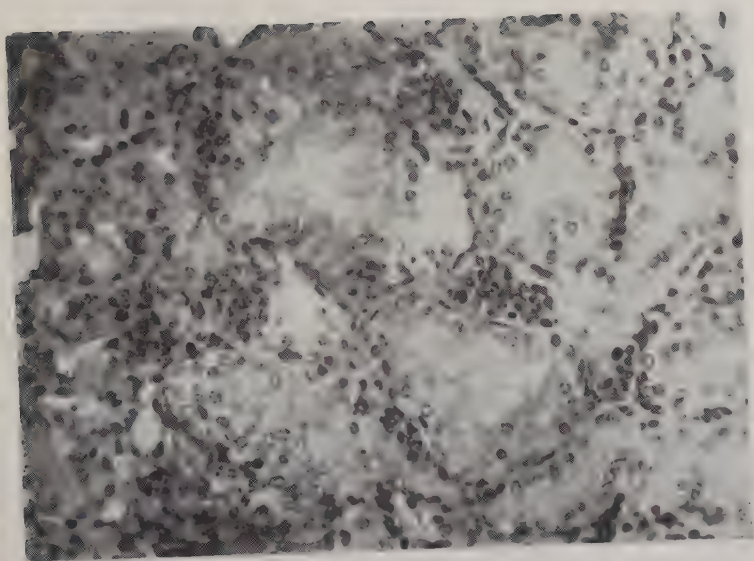


FIGURE 10
Thyroïde de Cobaye après 100 unités de S.T.H.
Amas interfolliculaires plus nombreux et plus volumineux

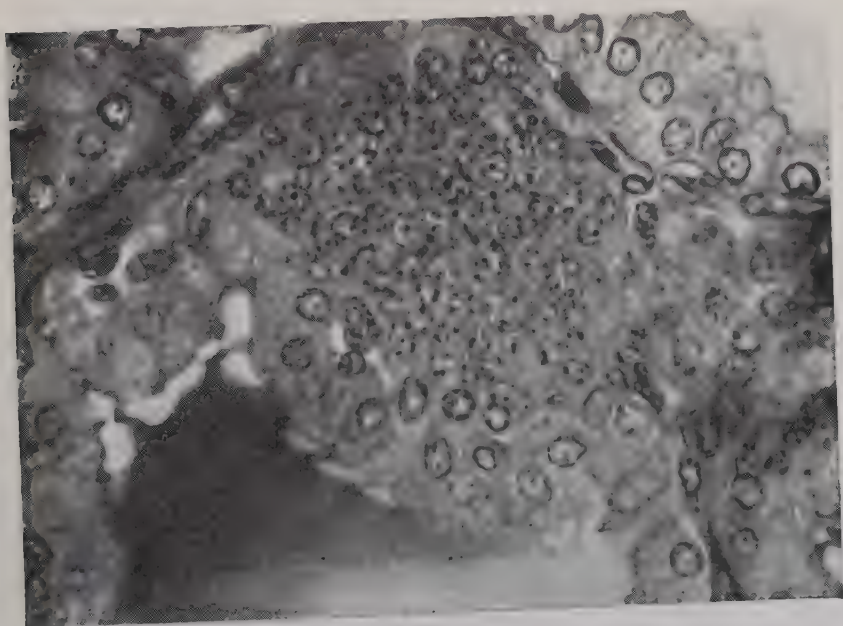


FIGURE 11
Thyroïde de Cobaye après 200 unités de S.T.H.
Amas interfolliculaire au fort grossissement
(Cliché *Biologie Médicale*).

cellulaires sont imprécises, mais où l'on distingue de nombreux noyaux, ovalaires, à mottes chromatiniennes épaisses. Ce deuxième type d'amas paraît ici franchement rare (Fig. 9).

2° lorsqu'on a injecté 100 unités de *S. T. H.* au cobaye, l'aspect de la thyroïde se modifie. Les larges plages conjonctives interfolliculaires disparaissent presque entièrement, les follicules sont au contact. Leur paroi est faite d'éléments cubiques plus hauts, la colloïde n'est ni plus, ni moins rare. En revanche, non seulement le nombre des amas du deuxième type est plus élevé, mais les cellules qui les constituent ont un noyau plus volumineux (Fig. 10).

3° après 200 unités, ces particularités s'accroissent encore. Les cellules de la paroi folliculaire sont cylindriques. La glande toute entière a un aspect massif et, d'ailleurs, on se souvient qu'elle était microscopiquement volumineuse. Les amas du type 2 deviennent extrêmement fréquents, au point qu'il est possible d'en compter trois par champ en moyenne à l'objectif x 40. La taille accrue de leur noyau permet une étude plus précise. On peut ainsi constater que ces amas peuvent se présenter en trois situations différentes : les uns font partie intégrante de la paroi folliculaire qu'ils boursoufflent littéralement ; les autres sont dans l'espace interfolliculaire, mais tantôt reliés à la paroi du follicule par un pont protoplasmique plus ou moins large, tantôt absolument coupés de cette paroi. Le cytoplasme de ces amas est éosinophile et paraît même plus sombre que celui des théréocytes banaux. En fait, il s'agit d'une impression due au nombre élevé des noyaux de ces plages, noyaux qui conservent leur forme ovalaire et leur moucheture chromatinienne, très spéciale. Nous n'avons jamais pu constater d'image certaine d'amitose dans ces amas. Par contre, nous avons rencontré, dans de tels nids interfolliculaires, deux ou trois gros éléments à cytoplasme clair dont l'un montrait une figure de mitose (Fig. 11, 12, 13).

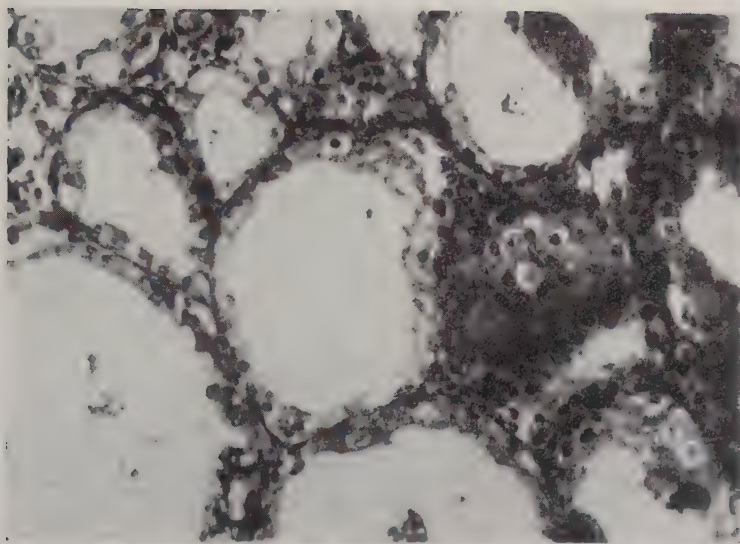


FIGURE 12

Thyroïde de Cobaye après 200 u. de T.S.H.
Apparition des cellules claires dans les amas interfolliculaires

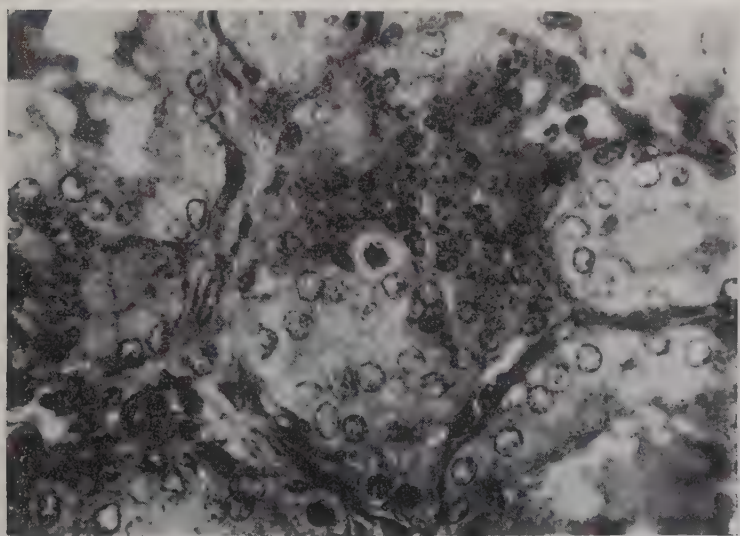


FIGURE 13

Thyroïde de Cobaye (200 unités de S.T.H.)
Mitose dans un amas interfolliculaire

4° enfin chez le seul cobaye ayant reçu 350 unités d'hormone au total, nous avons trouvé les 2/3 de la thyroïde occupés (nous serions tenté d'écrire « envahis ») par une formation de structure tout à fait particulière. Il s'agit, en effet, de boyaux pleins et de « rognons » formés de très larges cellules à cytoplasme ultra-clair allant du rose pâle à l'aspect optiquement vide, à très gros noyaux assez clairs eux-mêmes, mais parsemés de mottes chromatiniennes grossières. Certains de ces noyaux sont franchement monstrueux, mais nous n'avons pas vu de mitoses. Autour de ces éléments un tissu conjonctif relativement abondant tourbillonne. Perdus dans cette nappe aux limites imprécises, on distingue de très rares follicules comprimés, aplatis, dont l'épithélium de bordure a pris l'aspect endothélioïde, et 3 nodules lymphoïdes de grande taille. Là encore, nous avons réalisé des coupes en série portant sur une épaisseur de un millimètre. Nous pouvons ainsi nous montrer très catégorique en affirmant que ces boyaux n'abritent aucune lumière centrale, qu'il ne saurait, par conséquent, s'agir de follicules thyroïdiens dont la paroi aurait été plus ou moins modifiée.

En dehors de cette vaste zone, le parenchyme de la glande a l'aspect décrit chez les animaux après injection de 200 unités de S. T. H. Aucun de nos cobayes ne présentait de végétations papillaires interfolliculaires (Fig. 14).

Pour résumer ces faits, nous pouvons écrire que l'administration d'hormone somatotrope provoque une hypertrophie de la thyroïde. La glande présente un certain degré d'activité qui croît avec les doses, mais ne semble pas dépasser un plafond atteint avec un total de 200 unités. En aucun cas n'est réalisé un aspect basedowien du parenchyme. Par contre, il y a un indiscutable rapport entre la dose totale injectée et le nombre des amas à multiples noyaux mouchetés. Presque inexistants chez l'animal qui a reçu peu de S. T. H., ils deviennent de plus en plus nombreux au fur et à mesure qu'on multiplie les injections du produit. Bien mieux, avec leur nombre, leur taille globale et celle de leur noyaux croissent. Avec 200 unités, on peut voir des parois folliculaires de

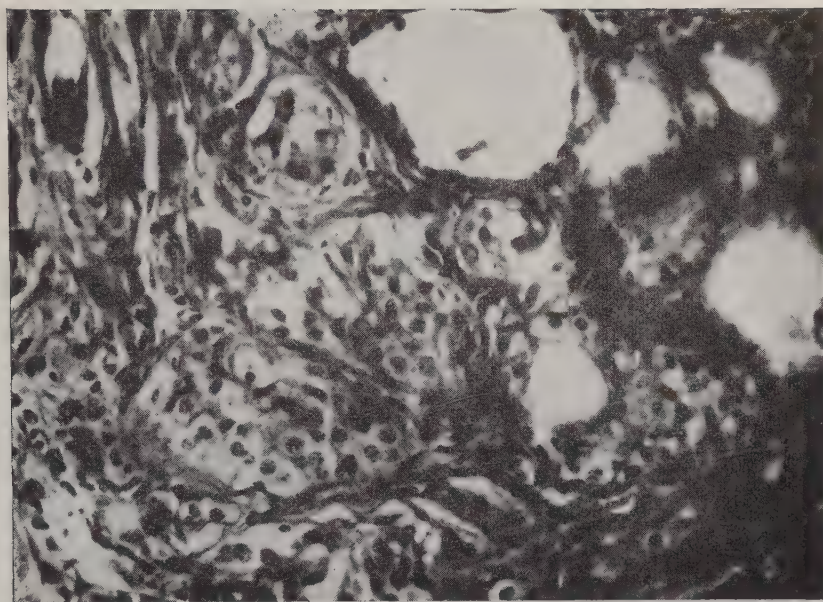


FIGURE 14
Thyroïde de Cobaye après 350 unités de S.T.H.
(Cliché *Biologie Médicale*).

ce type. Chez le dernier cobaye, malgré le changement de teinte du cytoplasme, il est évident que les gros éléments clairs en hyperplasie représentent un stade plus avancé et quasi tumoral des cellules composant les amas parafolliculaires dans la glande des animaux précédents. L'identité des noyaux avec leur aspect moucheté est flagrante et il y a une gradation évidente de leur taille marchant de pair avec l'augmentation de la dose d'hormone.

Nous avons dit qu'il ne pouvait s'agir d'artéfacts, de coupes tangentielles de follicules. Les coupes en série le prouvent et d'ailleurs la néoformation obtenue en dernier lieu échappe tout à fait à une telle interprétation.

Bref, l'hormone somatotrope est capable de faire apparaître chez le cobaye un bourgeonnement de la paroi folliculaire, formé d'éléments particuliers qui vont s'en détacher

progressivement. Ces cellules, à cytoplasme acidophile et noyau moucheté, augmentent de nombre et de taille au fur et à mesure des injections de S. T. H. On distingue, à la longue, dans ces amas para et interfolliculaires, de gros éléments clairs présentant parfois des images de mitose.

Prolongée, l'administration de l'hormone s'est avérée capable d'induire une néoformation formée de ces mêmes cellules claires, non encapsulées, ne dépassant pas les limites de la glande, sans figure mitotique, mais avec des monstruosités nucléaires.

Quelle interprétation donner à ces faits ? Nous avons trouvé dans le travail de K. PONSE, deux figures absolument superposables aux images d'amas para ou interfolliculaires rencontrées chez nos cobayes. Ces reproductions sont accompagnées du texte intégralement cité plus haut, où l'auteur suisse affirme le passage de ces formations de la paroi dans les espaces interfolliculaires et admet leur identité avec les éléments décrits par THOMAS, par ALESCHIN, par BASTENIE et par NONDEZ. Elle ajoute « Ils représentent un potentiel glandulaire, pouvant sécréter de la colloïde et engendrer des micro-follicules surtout après l'activation », précisant quelques pages plus loin que l'activation par l'hormone thyroïdienne entraînait une hypertrophie cellulaire qui « provoque l'apparition d'amitoses qui divisent les cellules d'abord dans un plan horizontal (2^{me} et 6^{me} heure, ALESCHIN). Ensuite, elles se divisent dans le plan vertical... Ces divisions directes détachent alors des cellules sous-jacentes, souches de cellules parafolliculaires interstitielles qui apparaissent en beaucoup plus grand nombre que dans les glandes normales. Elles forment des plasmodes envahissant les espaces interstitiels... Cette évolution s'accroît avec le temps et est la signature d'une activation thyroïdienne suffisamment intense ». Si la caution d'un auteur aussi au courant de cette question ne paraissait pas suffisante, nous trouverions une raison supplémentaire d'assimiler les amas interfolliculaires que nous avons obtenus aux cellules de BABER dans la description de ce chercheur lui-même. « Les noyaux des « parenchymatous cells » sont ronds ou ovales et ont une limi-

te nette. Ils sont plus volumineux que ceux des cellules épithéliales et ne se colorent pas tout à fait aussi fortement que l'hématoxyline. Dans leur intérieur on voit plusieurs nucléoles ». Si l'identité des formations contenues dans la thyroïde de nos cobayes avec les cellules de BABER, HURTHLE, ZECHEL, NONIDÉZ, etc... nous paraît certaine, un fait est surprenant : elles apparaissent surtout pour K. PONSE sous l'influence de la T. S. H. alors que nous-mêmes les avons obtenues en très grande quantité et jusqu'à un stade quasi tumoral avec l'hormone somatotrope ! La première idée qui vient à l'esprit est que le produit employé n'était pas pur mais contenait de la thyroïdostimuline. Et ceci d'autant plus volontiers que l'augmentation du nombre des cellules parafolliculaires au cours de la stimulation spontanée ou non de la glande a été, comme on l'a vu, signalée par de nombreux auteurs. En fait la S. T. H. Choay ne contient que 1 unité de T. S. H. pour 100 unités de somatotrope. Notre cobaye aurait donc reçu 3,5 de T. S. H. environ.

Il convenait cependant de reprendre l'expérimentation avec de la T. S. H. seulement.

Nous avons donc soumis 12 cobayes à des injections d'hormone thyroïdostimuline de la firme Choay d'après le protocole suivant (10) :

- Cobaye 1 mâle : 1 cc par jour pendant 5 jours : total 5 cc
- Cobaye 2 mâle : 2 cc par jour pendant 5 jours : total 10 cc
- Cobaye 3 mâle : 3 cc par jour pendant 7 jours : total 21 cc
- Cobaye 4 mâle : 2 cc par jour pendant 10 jours : total 20 cc
- Cobaye 5 mâle : 3 cc par jour pendant 10 jours : total 30 cc
- Cobaye 6 mâle : 2 cc par jour pendant 11 jours : total 22 cc
- Cobaye 7 femelle : 1 cc par jour pendant 5 jours : total 5 cc
- Cobaye 8 femelle : 2 cc par jour pendant 5 jours : total 10 cc

(10) Rappelons que l'hormone thyroïdostimuline Choay est dosée de telle sorte que 5 cc de la solution correspondent à 10 unités R.P.

- Cobaye 9 femelle : 3 cc par jour pendant 7 jours : total 21 cc
- Cobaye 10 femelle : 2 cc par jour pendant 10 jours : total 20 cc
- Cobaye 11 femelle : 3 cc par jour pendant 10 jours : total 30 cc
- Cobaye 12 femelle : 2 cc par jour pendant 11 jours : total 22 cc

1° *L'examen de la thyroïde des deux premiers animaux* de chaque sexe nous a montré une glande modérément active. La partie centrale comprenait des follicules de taille moyenne, bordés d'un épithélium cubique qui, chez le cobaye 2, commençait déjà à devenir quelque peu ondulé, festonnant le bord de la lumière. A la périphérie de la glande, cependant, on notait la présence de vésicules plus volumineuses, à paroi endothélioïde et contenant une colloïde abondante. Une étude attentive permettait de retrouver des amas de cellules à noyaux mouchetés, mais rares et de très petite taille. Dans la paroi des follicules du cobaye 2, on distinguait assez aisément des éléments à cytoplasme clair (Fig. 15).

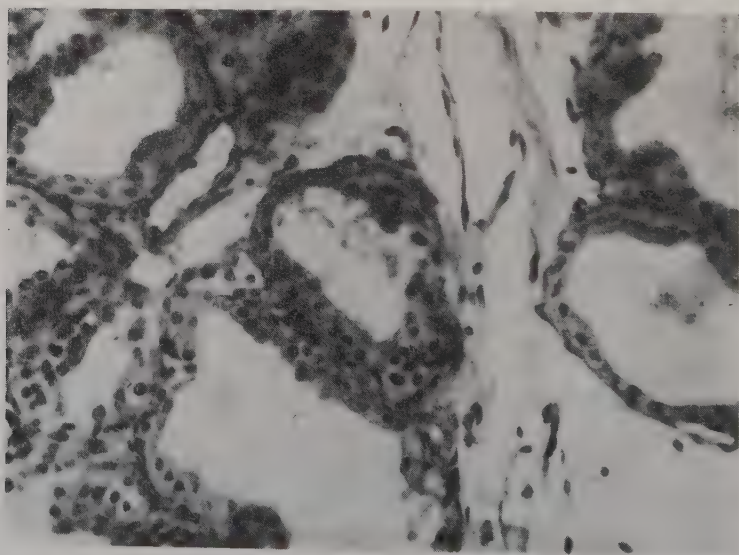


FIGURE 15
Thyroïde de Cobaye après 10 unités de T.S.H.

2° Chez les cobayes 3, 4 et les cobayes 9 et 10, la glande a pris un aspect basedowien typique. Les follicules de petite taille, serrés les uns contre les autres, ont des lumières libres de colloïde, à contours extrêmement louchementés par le développement de végétations papillaires intra-vésiculaires. L'épithélium est devenu cylindrique haut. Les amas parafolliculaires sont plus nombreux, mais restent toujours petits. La taille de leur noyaux est inchangée. Bien que l'ensemble des thyrocytes ait pris une teinte plus claire, on reconnaît dans la couronne folliculaire un nombre plus élevé d'éléments à cytoplasme presque optiquement vide. Leur constatation est facilitée par l'utilisation de la coloration de Masson. L'aspect basedowien de la glande est plus accentué à partir du cobaye 4 (fig. 16).

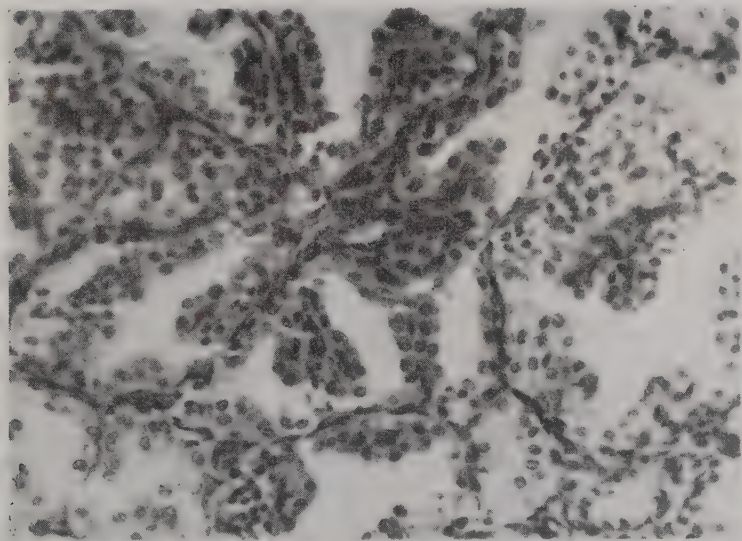


FIGURE 16
Thyroïde de Cobaye après 40 unités de T.S.H.
Aspect basedowien

3° Les thyroïdes des quatre derniers cobayes perdent au contraire ce caractère. C'est ainsi que chez l'animal n° 5, les vésicules, encore festonnées, s'élargissent. A la périphérie de la glande, on voit même des follicules de petite taille

qui ont complètement perdu leurs végétations papillaires (Fig. 17). Le cobaye 12 a une thyroïde revenue au repos, à

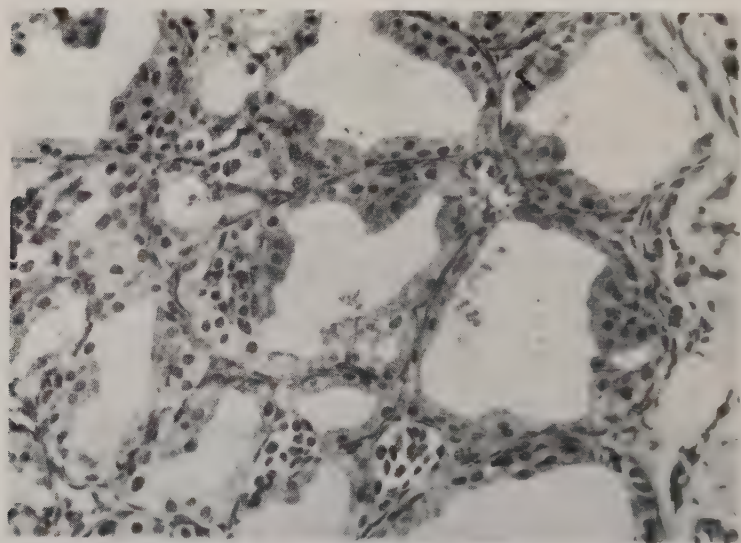


FIGURE 17
Thyroïde de Cobaye après 60 unités de T.S.H.

larges vésicules remplies de colloïde, bordées d'un épithélium cubique bas ou même endothélioïde. Chez ces 4 cobayes, les amas parafolliculaires paraissent devenus franchement interfolliculaires. Leur aspect s'est modifié : les noyaux sont un peu plus volumineux. Ils paraissent moins nombreux, mais peut-être cela tient-il à l'augmentation de volume du cytoplasme dont les limites sont devenues nettes et la teinte extrêmement claire (Fig. 18 et 19). Dans la 12^{me} thyroïde, des coupes sériées font apparaître au sein de certains amas de cellules claires interfolliculaires une flaque plus ou moins étendue de colloïde. Opérant dans des conditions très voisines chez le lapin et le cobaye, ALTMANN avait noté déjà des faits analogues. Tandis que les thyrocytes banaux réagissent à la T. S. H. en donnant à la glande un

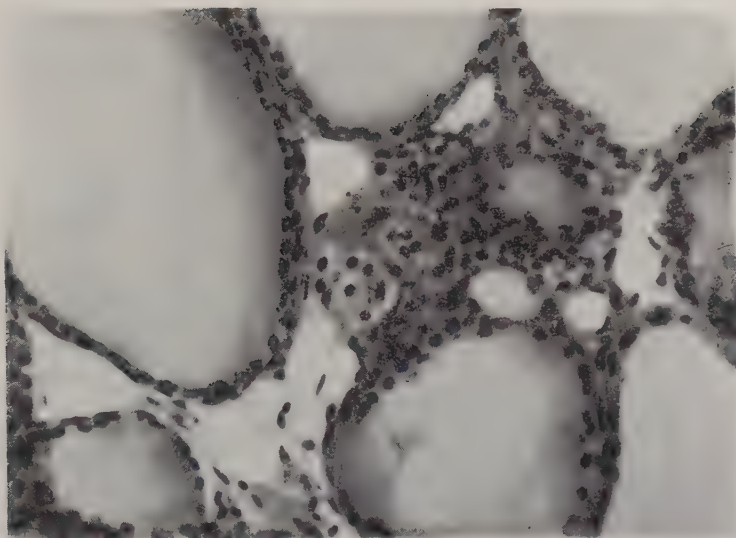


FIGURE 18
Thyroïde de Cobaye après 44 unités de T.S.II.
Nid de cellules claires parafolliculaires

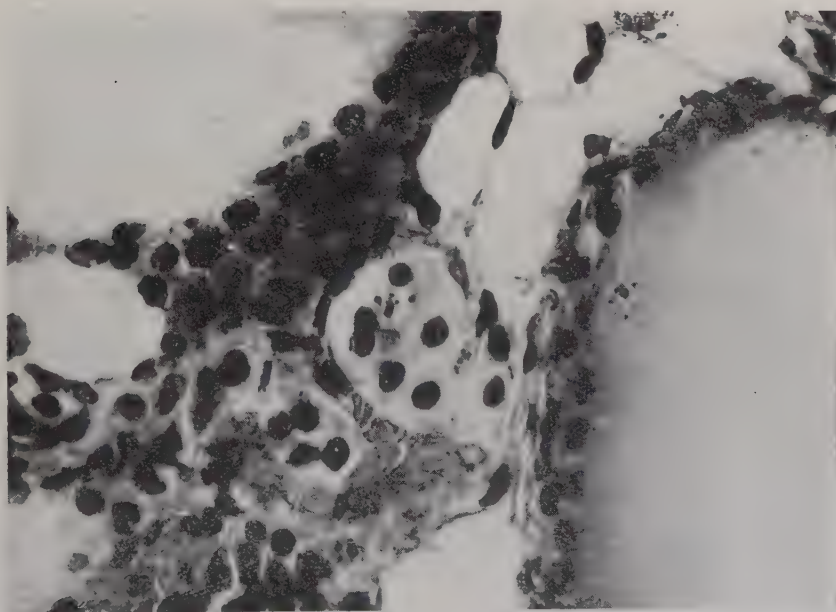


FIGURE 19
Même figure à un plus fort grossissement
(Cliché *Biologie Médicale*).

type basedowien, les cellules parafolliculaires ont un comportement un peu différent suivant que l'hormone est administrée à dose forte pendant peu de temps ou à un taux plus bas, mais plus longtemps soutenu. ALTMANN distingue au moins deux variétés d'éléments parafolliculaires : des cellules « sombres, granuleuses » et des cellules « tout à fait claires » reliées par des formes de transition. Les premières correspondent manifestement à nos cellules à noyaux mouche-tés, elles-même identiques aux « cellules souches » de K. PONSE. Les secondes ne sont autres que les éléments décrits par nous comme ayant un cytoplasme clair, pâle et optiquement vide.

Lorsque la stimulation est intense mais brève, on voit chez le lapin apparaître un nombre plus grand de cellules parafolliculaires, variété sombre, dans la paroi folliculaire. Lorsque la stimulation est plus modérée mais prolongée, on assiste à une augmentation des « nids » interfolliculaires comprenant des cellules des variétés claires et sombres. Chez le cobaye, les constatations sont à quelques nuances près du même ordre.

Ainsi chez le cobaye, le nombre de cellules parafolliculaires croît sous l'influence de l'hormone thyroïdienne comme sous celle de l'hormone somatotrope. Cependant des différences sensibles doivent être soulignées aussi bien en ce qui concerne les cellules folliculaires que les éléments parafolliculaires. Nous les schématiserons en un tableau :

(voir page 95).

Ces résultats nous semblent autoriser à penser que, sensibles à des actions hormonales diverses, les cellules parafolliculaires ne réagissent pas identiquement à toutes ces actions, plutôt que d'imputer les images observées au seul défaut de pureté des préparations hormonales.

Selon toute vraisemblance, ces hormones ne s'adressent pas au même organe-cible. La T. S. H., en effet, est spécifique des thyrocytes, elle provoque des remaniements importants de la structure folliculaire n'influençant les cellules parafolliculaires que très relativement. La S. T. H. parait,

*Effets comparés de la S. T. H. et de la T. S. H.
sur les deux lignées*

Hormone employée	Lignée folliculaire	Lignée parafolliculaire
S. T. H.	Cellules de forme cylindrique. Diminution de la quantité de colloïde dans les follicules. Pas d'hyperplasie végétante.	Très nombreux amas en position para et interfolliculaire de cellules de la variété sombre à noyau moucheté. Leur nombre, leur taille, celle de leurs noyaux augmentent progressivement. Quelques cellules de la variété claire en position interfolliculaire, avec mitose. Enfin, hyperplasie des cellules claires à caractère quasi-tumoral.
T. S. H.	Hypertrophie progressive des cellules aboutissant à l'hyperplasie végétante (structure basedowienne). Puis constitution d'un état réfractaire avec retour de la glande à l'état de repos.	Amas relativement peu nombreux, en position surtout parafolliculaire, de cellules de la variété sombre. Pas d'augmentation sensible de leur taille et de celle de leur noyau pendant la durée du traitement. Au début, cellules de la variété claire dans la couronne folliculaire. A la fin, (retour à l'état de repos) cellules claires assez nombreuses interfolliculaires. Pas d'hyperplasie des cellules claires d'apparence tumorale.

au contraire, agir avec plus de prédilection sur les cellules parafolliculaires dont elle augmente le nombre dans des proportions considérables, dont elle augmente aussi la taille, celle surtout du noyau. Elle provoque donc à la fois l'hyperthrophie et l'hyperplasie de la part parafolliculaire de la thyroïde, au point que dans certaines conditions on aboutit à des aspects capables d'évoquer une néoformation. Le terme peut paraître déplacé si on l'entend au sens de « tumeur », car la limite est souvent malaisée à placer entre hyperplasie simple et prolifération tumorale au sens strict. Ici, malgré l'absence d'aspects cytologiques monstrueux, de mitoses nombreuses ou anormales, malgré l'intégrité de la capsule, on peut considérer la présence de très gros noyaux, avec parfois rupture du rapport caryocytoplasmique, comme des indices d'une prolifération débordant le cadre de l'hyperplasie banale. Il nous paraît légitime de faire un rapprochement, sinon d'opérer une assimilation, entre ces images et les carcinoïdes de FEYRTER, dont on se rappelle la définition.

Bien plus, lorsqu'on examine la thyroïde du cobaye $\frac{4}{5}$ — S. T. H. après coloration par le trichrome de Masson à l'hémalum — érythrosine safran, on constate que dans le stroma de cette néoformation on trouve, à côté de fibres conjonctives jaune franc, des fibres rose vif (teinte qui avec cette coloration est celle des éléments musculaire ou élastique) paraissant provenir d'un remaniement et d'un laminage des cellules claires. Nous retrouvons ainsi, en beaucoup moins accentué sans doute, ce caractère mixte du carcinoïde que nous avons souligné dans l'étude des craniopharyngiomes. Pour ne pas nous exposer à de trop longues redites, nous réserverons pour notre avant-dernier chapitre la suite de la discussion de l'influence réciproque de la T. S. H., et de la S. T. H. sur la thyroïde. Ceci d'autant plus volontiers que de nouveaux éléments vont être apportés dans les chapitres qui suivent.

Nous ne quitterons pas cependant le domaine de la thyroïde, sans faire une incursion dans celui de la pathologie thyroïdienne humaine.

Nous avons pu, en effet, étudier les pièces suivantes provenant les unes du Centre Anticancéreux (Professeur LAMARQUE), les autres de la Clinique Propédeutique Médicale (Professeur PUECH), du service d'O. R. L. (Professeur TERRACOL) et de la collection du Laboratoire de Pathologie Générale (Professeur PAGÈS).

Ces différents spécimens peuvent être répartis ainsi :

- goîtres colloïdes, kystes thyroïdiens : 6
- thyroïde scléreuse de myxœdème et thyroïdes séniles : 8
- cancers thyroïdiens : 4
- lésions thyroïdiennes chez des myopathiques : 2
- hyperthyroïdie et goîtres simples : 3
- thyroïdes de cobayes soumis à une irradiation par I. 131 : 2

En dehors des lésions classiques habituelles dans ces différents cas, nous avons noté, en ce qui concerne les cellules parafolliculaires, qu'elles existaient à l'état de variété claire, en particulière abondance dans la thyroïde d'un myotonique et dans celle d'un myasthénique. Cette dernière glande offrait en outre cette particularité d'avoir par endroits une *structure superposable à celle que nous avons décrite dans divers craniopharyngiomes* : cellules granuleuses éosinophiles, pâles, de grande taille évoluant vers la lyse et la constitution de vastes plages granuleuses, mais aussi vers l'étirement caryocytoplasmique et la formation d'éléments fibrocytiformes. En revanche, il ne nous a pas été possible de retrouver avec certitude ces mêmes variétés claires dans les thyroïdes basedowiennes ou adénomateuses actives que nous avons examinées. Elles étaient au contraire nombreuses dans les thyroïdes de cobayes ayant reçu du radio-iode. Ces glandes présentaient un aspect typique de « thyroïdose » involutive. On peut donc déduire de ces constatations histopathologiques, comme des données expérimentales, que les cellules parafolliculaires claires sont numériquement en raison inverse de l'activité glandulaire. Nous recoupons ainsi exactement les conclusions de divers auteurs, surtout ALTMANN dont nous avons suivi de très près, pour notre propre

travail, le protocole expérimental. Pour ce dernier chercheur, il y a un rapport net entre l'activité de la thyroïde (et par conséquent la pauvreté en colloïde de ses follicules) et l'incidence des cellules parafolliculaires. En somme : à thyroïde active, nombreux nids de cellules sombres et rareté des éléments clairs.

Ce comportement particulier des deux séries de cellules thyroïdiennes : éléments folliculaires et interfolliculaires, explique sans aucun doute, qu'en anatomie pathologique humaine la plupart des auteurs aient signalé, au cours de lésions glandulaires très diverses, des formations relevant du système des cellules claires, dont l'existence n'était pas soupçonnée, ou en tout cas mal connue, lors de leur description. Il en résulte dans ce domaine particulier une confusion terminologique au moins aussi grande que sur le plan physiologique, la plupart de ces histopathologistes ayant décrit les mêmes aspects ou des images voisines sous des noms différents. Qu'on en juge :

Deux faits paraissent unanimement admis : l'identité des éléments décrits par BABER, par HURTHLE et par NONIDEZ, d'une part, leur présence à l'état normal dans la thyroïde humaine, notamment chez l'enfant (WEGELIN).

Mais sont-ce les mêmes cellules qu'ASKANAZY a trouvées en 1898 dans le goitre toxique et auxquelles son nom reste attaché ? Correspondent-elles aussi aux « cellules myxoedemateuses » d'HERTZLER (1936) ? Peut-on enfin les assimiler aux « oncocytes » décrits par HAMPERL dans les glandes salivaires (1931), puis dans divers organes (1936-1937) ? Les avis sont très partagés. EWING a considéré formellement comme des cellules de HURTHLE les éléments constitutifs de tumeurs thyroïdiennes du type « adénocarcinome encapsulé à cellules larges acidophiles ». WILLIS s'est élevé contre cette assimilation, tandis que WILENSKY et KAUFMANN pensent que ces éléments représentent seulement une variante « physiopathologique » des cellules thyroïdiennes ordinaires. Pourtant, dans son gros traité « The Thyroid » (1954), LEVITT considère

comme un type unique les cellules d'Askanazy, celles d'Hert-zler et celles de HURTHLE. Il y a cinq ans, HAMPERL a essayé, sans y parvenir, de clarifier la question. Après avoir assimilé les cellules de BABER, HURTHLE, NONIDZ aux cellules claires de FEYRTER, il les oppose aux cellules larges, granuleuses, acidophiles qui seraient des « oncocytes » dérivant par un processus de « dégénérescence spéciale » des éléments folliculaires habituels. Malheureusement, il assigne comme critère de reconnaissance des oncocytes leur coloration rose-rouge métachromatique avec la technique thionine-acide tartrique qu'il considère comme spécifique. Or, cette technique a été mise au point spécialement par FEYRTER lui-même pour révéler les constituants particuliers du cytoplasme de ses cellules claires qui se dissolvent dans les alcools et le xylol avec les méthodes courantes, ce qui explique justement l'aspect optiquement vide de ces éléments !

Dès 1940, d'ailleurs ALTMANN, attaquant le problème de front, avait admis « l'homologie entre les soi-disant oncocytes qui se présentent, en particulier, dans la maladie de Basedow, et les variétés sombres homogènes des cellules para-folliculaires ». Enfin, PICCO, dans son travail consacré au « Cancer de la thyroïde » (1952) n'hésite pas à intituler un paragraphe de son chapitre d'histopathologie « le carcinome à cellules de HURTHLE ou carcinome à oncocytes ».

Nos constatations personnelles et, singulièrement, les résultats de notre expérimentation à la S. T. H., nous permettent de débrouiller un peu cet écheveau si emmêlé. Nous savons, en effet, que les variétés claires et sombres représentent des stades différents d'une même lignée cellulaire au cours d'états fonctionnels variables des cellules folliculaires banales. Nous savons que l'hormone somatotrope est capable d'influencer directement la lignée para-folliculaire, en ne modifiant que très peu la lignée folliculaire. Nous savons qu'une tumeur formée d'éléments de la variété claire, d'une malignité modérée, peut même être induite dans certaines conditions.

En tenant compte de ces faits, sans oublier qu'ils concernent l'animal, nous nous croyons autorisé à admettre de la même façon que, chez l'homme, les éléments étiquetés cellules de HURTLE, d'ASKANAZY, d'HERTZLER, oncocytes d'HAMPERL correspondant à des aspects évolutifs d'un même type cellulaire : la cellule claire thyroïdienne. De la sorte on peut distinguer deux grandes catégories histopathologiques :

1° les lésions du corps thyroïde (série folliculaire) accompagnées de modifications de la lignée parafolliculaire.

2° les lésions du corps thyroïde relevant d'une hypertrophie et d'une hyperplasie isolée ou prédominante de la lignée parafolliculaire, aboutissant à des néoplasies de malignité variable.

Première éventualité :

On retrouve des cellules parafolliculaires plus nombreuses ou plus apparentes dans des états très divers allant de l'hyperthyroïdie franche au myxœdème.

Etudiant certains aspects *de la maladie de Basedow*, ASKANAZY décrit dans deux des quatre observations rapportées dans son mémoire « des cellules spéciales qui, pour partie, se trouvent à l'état isolé au milieu du tissu conjonctif interlobulaire, ou y figurent en séries ou en amas, pour partie se poussent à la périphérie des lobules, ou encore, rarement, paraissent immiscées au milieu des petits lobules ». Ces éléments, de taille supérieure à celle des cellules folliculaires, ont un cytoplasme « parfois fortement granuleux » vivement coloré par l'éosine. Leur noyau est aussi volumineux, arrondi, moins riche en chromatine que les autres, présentant parfois, mais non toujours, des signes de dégénérescence. Ils peuvent se grouper en formation folliculaire dont la lumière contient alors une colloïde pâle. L'auteur conclut : « La signification de ces cellules qui, parfois, rappellent les cellules rouges chromophiles de l'hypophyse, n'est pas facile à reconnaître ». Soulignons au passage cette comparaison intéressante avec la glande pituitaire sur laquelle nous reviendrons.

Si ASKANAZY a eu le mérite d'attirer l'attention sur ces éléments, il est juste de reconnaître qu'il ne leur assigne pas la place primordiale que des travaux postérieurs, tirant argument de sa description, ont paru vouloir leur donner. Cette remarque est nécessaire, car, en parcourant la littérature, on s'aperçoit que ces « cellules éosinophiles, à contours polyédriques, à noyaux énormes, souvent monstrueux » ont été considérés comme quasi-spécifiques du goitre basedowien, (ROUSSY et CLUNET, RAWSON et MAC ARTHUR, GUINET). En 1949, BASTENIE s'est à juste titre élevé contre cette assertion. Etudiant plusieurs centaines de pièces, il en vient à admettre que « les éléments éosinophiles . . . sont identiques aux cellules décrites dans d'autres organes comme oncocytes » et, quelques lignes plus bas, il ajoute « les cellules éosinophiles . . . ne diffèrent pas des cellules de Hurthle ». Pour cet auteur, il s'agit donc bien du même type cellulaire décrit sous des noms différents. Dans la thyroïde basedowienne, il remarque qu'il est surtout manifeste dans les amas denses et les microvésicules et pense, de ce fait, qu'il est la marque d'une « involution pathologique du parenchyme ». ALTMANN, de son côté, a noté dans la thyroïde de la maladie de Basedow les diverses variantes déjà reconnues par lui chez le chien. Les cellules parafolliculaires sont ici surtout en bordure de la lumière, mais aussi en position sous-épithéliale et interfolliculaire. On a affaire aux types clairs et sombres. Les éléments de type sombre sont rendus particulièrement visibles par leur taille en général notable, leur aspect granuleux, leur acidophilie. Leur noyau, lui-même augmenté d'ordinaire, peut évoluer vers la pycnose. Si l'on veut bien rapprocher cette description de celle d'ASKANAZY (que nous avons, pour cette raison, citée un peu longuement), on voit que l'identité est complète. Quant aux variantes claires des cellules parafolliculaires, elles paraissent beaucoup moins nombreuses dans la maladie de Basedow que dans la thyroïde normale ou riche en colloïde. La notion d'une abondance toute spéciale de ces cellules dans

leur variété oxyphile granuleuse, au cours du goitre exophthalmique peut être tenue pour démontrée et l'on s'explique que GUINET soit allé jusqu'à écrire : « Nous considérons donc la cellule éosinophile comme un mode de dégénérescence propre à l'hyperthyroïdie, dont elle constitue un signe pathognomonique ».

Bien que cette conclusion soit tentante, il faut admettre à l'heure actuelle qu'elle est excessive. En effet, un bon nombre d'affections thyroïdiennes, en dehors de la maladie de Basedow, s'accompagnent de lésions du même type.

Dans la plupart des goitres non toxiques (PARMLEY et HELLWIG) on a décrit des cellules claires sans y attacher, en général, d'importance particulière. ALTMANN rapporte qu'il a observé dans des goitres nodulaires les variétés claires des cellules parafolliculaires en nombre élevé, se comprimant les unes les autres avec un cytoplasme toujours abondant et souvent un double noyau. Ce même auteur fait une constatation identique pour les goitres colloïdes et les goitres de LANGHANS, rejoignant ainsi l'opinion antérieure de WEGELIN qui signalait dans ce dernier type de très grandes cellules oxyphiles. LANGHANS lui-même, d'ailleurs, les avait décrites comme des restes embryonnaires du corps ultimo-branchial (d'où le nom « Struma-post branchialis Getzowa » qu'il proposait pour les néoformations qu'elles composent).

Plus paradoxale apparaît, à première vue, la richesse de la thyroïde en cellules parafolliculaires au cours des *thyroïdites et des syndromes d'hypofonctionnement*. Parmi les premières, ce n'est pas tellement la maladie de RIEDEL qui est en cause que le goitre lymphadénoïde décrit par HASHIMOTO en 1912 et bien étudié par WILLIAMSON et PEARSE (1925). Dans une publication très documentée parue en 1938, HELLWIG fait une série de remarques que nous pensons du plus haut intérêt de signaler ici. Dans trois cas personnels de goitre lymphadénoïde, il a noté des « cellules gonflées, irrégulières, à protoplasme finement granuleux se colorant fortement à l'éosine . . . ces cellules atteignant 18 à 21 μ contre 9 à 12 pour les acini habituels ». Plus loin, il revient sur

ces caractères et qualifie ces éléments de « larges cellules pâles ». Il indique qu'ils peuvent former toute une bordure folliculaire, ce qui est relativement rare, ou bien que seulement quelques cellules de ce type s'intercalent parmi celles du type habituel dans la paroi acineuse. Parfois, des plages solides formées de cellules colorées en rouge pâle se voient entourées de lymphocytes. HELLWIG attire ensuite l'attention sur leur ressemblance avec les cellules caractéristiques de la *mastite chronique kystique* qu'on voit dans la paroi des canaux galactophores et remarque également la présence d'éléments semblables dans 23,3 % des pièces opératoires de goitre exophtalmique conservées au St-Francis Hospital. Cette même constatation, écrit-il, a été faite par MAC CALLUM et par ROUSSY. Comme HELLWIG, BRUENGER a signalé ces formations dans les thyroïdites chroniques. De même WOMACK (1944), dans les mêmes conditions, individualise des éléments « ressemblant aux cellules dites de HURTHLE », littéralement diffus dans la thyroïde. LEVITT, dans son tout récent traité, confirme encore ce point de vue. Comme la majeure partie des hyperplasies thyroïdiennes diffuse et fibrolymphoïdes se fait à la ménopause, il admet que le développement des cellules de HURTHLE trouve ses conditions optimales lorsqu'un déséquilibre endocrinien avec hypofonctionnement ovarien est réalisé. Il envisage, après HELLWIG d'ailleurs, le rôle de l'hyperthyroïdisme, opinion d'autant plus intéressante qu'il paraît ignorer complètement les expériences d'ALTMANN. WILENSKY et KAUFMANN, FRIEDMANN, REIST, ont également attiré l'attention sur ces éléments dans les thyroïdites chroniques du type Hashimoto.

On sait que cette affection se solde en définitive par une hypothyroïdie franche. Il est donc logique de s'attendre à trouver des cellules parafolliculaires *au cours du myxœdème*. Effectivement, HERTZLER a même crû pouvoir prétendre qu'elles étaient directement responsables du trouble fonctionnel, leur « sécrétion » bloquant en quelque sorte la glande (1936). Allant jusqu'au bout de sa conception, cet auteur est amené, en conséquence, à proposer... la thyroïdectomie

totale ! Sans souscrire à cette opinion quelque peu paradoxale, divers auteurs ont décrit effectivement ces cellules dans l'hypothyroïdie en leur conservant le nom de « cellules myxœdémateuses » d'HERTZLER (WILENSKY et KAUFMANN, FRIEDMANN). BASTENIÉ, sur 12 myxœdèmes, a rencontré cinq fois « des amas d'un tissu épithélial particulier, ressemblant à du tissu parathyroïdien » dont CELEN et VON STUBENRAUSCH avaient également signalé le développement dans les thyroïdites chroniques hypertrophiques. Nous voyons là, pour notre part, des cellules parafolliculaires, d'autant plus volontiers que l'origine parathyroïdiennes des cellules de HURTHLE a été à diverses reprises soutenue (ERDHEIM, MAINETT, EISENBERG et WALLERSTEIN, SHAW en 1951 encore). Quelques pages plus loin, d'ailleurs, BASTENIÉ déclare trouver de façon constante dans les myxœdèmes, au stade clinique ou préclinique, des éléments épithéliaux identiques aux cellules acidophiles du goitre hyperthyroïdien, « aux éléments décrits sous le nom de cellules myxœdème ou de cellules de Hurthle dans les goitres lymphomateux et également aux cellules décrites dans la thyroïde des crétins ». Il les considère, en définitive, comme des cellules d'hyperplasie résiduelle qui ne peuvent suivre le cycle physiologique fonctionnel de la cellule thyroïdienne.

Puisque aux deux extrêmes des états dysthyroïdiens on peut rencontrer des cellules parafolliculaires en abondance, on doit se demander ce qu'elles deviennent dans les états en quelque sorte intermédiaires que représentent *les hyperthyroïdies traitées*. Dans la maladie de Basedow, traitée par l'iode, on trouve des cellules acidophiles, mais GUINET estime qu'elles n'y sont pas spécialement abondantes. De son côté, BASTENIÉ leur accorde une plus grande fréquence : 1/3 des cas au moins. La radiothérapie, d'après lui, provoque les mêmes lésions. Dès 1933, effectivement, HUGUENIN et WELTI ont montré l'existence de cellules acidophiles dans la thyroïde irradiée. Bien que cela ne ressorte pas nettement des descriptions de GUINET et de BASTENIÉ, il semble que l'emploi de thiouracil et la résection subtotale de la glande puissent avoir le même effet (FRIEDMANN, CHAPMANN).

Enfin, pour ALLEGGRANZA, dans toutes les variétés de cancer thyroïdien, on peut rencontrer des éléments du type cellules de HÜRTHLE.

Deuxième éventualité :

La prolifération des cellules parafolliculaires peut aboutir à la constitution de véritables tumeurs. Elles correspondent, à notre avis, aux néoformations décrites depuis longtemps dans la littérature sous les noms suivants :

— Tumeurs à cellules de Hürthle (EWING).

— Tumeurs à larges cellules et petits follicules (LANGHANS).

— Tumeurs à petites alvéoles, struma post-branchialis (GETZOWA).

— Tumeurs à larges cellules éosinophiles (WILLIS).

— Tumeurs à transformation oncocytique partielle ou totale (HAMPERL).

Ces néoplasies peuvent être bénignes (adénomes à cellules de Hürthle) ou présenter un degré certain de malignité (cancer à cellules de Hürthle). Nous leur consacrons une étude plus détaillée dans notre chapitre traitant de la pathologie des « cellules claires ». Nous signalerons ici que HORN a trouvé des adénomes de ce type au cours d'une hyperthyroïdie, circonstance, qui, pour LENNOX, est habituelle. Les carcinomes sont de même assez souvent des surprises opératoires ou post-opératoires, l'intervention étant commandée par des troubles fonctionnels thyroïdiens. Ces faits méritent d'être rapprochés des constatations expérimentales énoncées plus haut : augmentation du nombre des éléments de la lignée parafolliculaire au cours des stimulations thyroïdiennes.

CONCLUSION

Nos données expérimentales avec coupes sériées, les aspects histopathologiques chez l'homme démontrent de façon formelle *que la glande thyroïde possède deux grandes lignées de cellules épithéliales : les éléments folliculaires et les éléments parafolliculaires (ou interfolliculaires).*

Ces derniers, initialement inclus dans la paroi des follicules, s'en isolent par la suite par un processus de bourgeonnement ou d'endophytie particulièrement facile à saisir lorsqu'on fait intervenir des sollicitations endocrinien-

nes. Les deux lignées apparaissent en effet sensibles à des influences hormonales (T. S. H. et S. T. H.) mais à des degrés différents. *La lignée folliculaire réagit préférentiellement à l'action de l'hormone thyroïdienne, la lignée parafolliculaire à celle de l'hormone de croissance.* Les cellules parafolliculaires sont, à l'heure actuelle, connues non seulement chez l'homme, mais aussi chez les animaux suivants : urodèles, anguille, salamandre, moineau, pigeon, oie, poule, chauve-souris, rat, cobaye, lapin, écureuil, hérisson, brebis, veau, porc, chat, chien, renard et singe.

Aux néoformations de la lignée folliculaire (adénome et cancers thyroïdiens de types divers) correspondent les néoformations de la lignée parafolliculaire (adénome à cellules de Hürthle, carcinoïde expérimental de notre cobaye 4, carcinomes à cellules de Hürthle).

CHAPITRE III

CELLULES CLAIRES DU PANCRÉAS ET DES GLANDES SALIVAIRES

A. — PANCRÉAS.

Nous avons été amené à nous intéresser au pancréas et à ses proches parentes histologiques, les glandes salivaires, par une phrase du récent travail de FERNER (1954). Cet auteur écrit, en effet : « Parmi les facteurs qui peuvent exercer une action stimulante sur les cellules A (de l'organe insulaire), et donc une action hyperglycémiante, il faut citer le système nerveux sympathique et, comme principe hypophysaire glandotrope, l'hormone de croissance ». Quelle coïncidence de rencontrer, rapprochés dans la même unité fonctionnelle, la S. T. H. et le sympathique, alors que nous avons vu le comportement de la première vis-à-vis du corps thyroïde, glande liée par tant de rapports au système neuro-végétatif ! Il nous a semblé qu'il fallait voir là autre chose que l'effet du hasard, d'autant que c'est le pancréas qui a fourni à FEYRTER ses premiers documents sur le système des cellules claires.

Notre précédente expérience sur le cobaye soumis à des doses croissantes d'hormone somatotrope (cf le protocole dans notre chapitre « Cellules claires et corps thyroïde ») nous a fourni un matériel de choix. Nous nous proposons d'étudier le retentissement possible de ce produit sur le nombre et la constitution des îlots de Langherans mais, aussi, et surtout, sur les cellules claires découvertes dans la

paroi du canal pancréatique par FEYRTER et retrouvées par plusieurs auteurs (BAUMANN, ALTMANN, FERNER, etc...) Pour que la comparaison entre les glandes de nos différents animaux soit valable, nous avons veillé à ce que, d'une part, les prélèvements fussent faits dans la même région de l'organe (queue du pancréas) et, d'autre part, à ce que les fragments inclus fussent de taille équivalente (dans ce but, nous avons procédé au décalage exact du contour de nos pièces et à leur superposition). Chaque spécimen a été coloré selon quatre techniques : la méthode à l'hémateïne-éosine, deux trichromes de MASSON : hémalum-érythrosine-safran et au bleu d'aniline, enfin le procédé de BENSLEY qui permet de différencier les cellules A et B.

Sur chacune de nos lames, nous nous sommes astreints :

1° à compter tous les îlots de Langherans, quelle qu'en fut la taille ;

2° à compter le nombre d'îlots dont le plus grand diamètre dépassait 280 μ (la taille des îlots normaux de cobaye allant de 100 μ pour les petits à 200 μ pour les moyens).

3° à étudier la structure des canaux excréteurs et celle des îlots.

Le résultat de ces recherches est schématisé dans le tableau ci-dessous :

Dose totale de S T H	Nombre Total d'îlots	Nombre d'îlots de grande taille
50 unités	17	2
100 unités	30	4
200 unités	160	8
350 unités	156	11

Le « record » de taille était obtenu pour un îlot du cobaye ayant reçu 350 unités d'hormone avec 721 μ , 2 de grand axe, mais en règle générale, il faut reconnaître que la majeure partie des îlots de grande taille avaient des diamètres supérieurs à 500 μ . De sorte que, pour nous exprimer d'une manière autre que statistique, nous pouvons dire :

1° après 50 unités de S. T. H., le fragment de pancréas examiné ne contenait qu'un petit nombre d'îlots, presque tous de taille modérée. Nous avons, bien entendu, procédé à des mesures chez un cobaye témoin normal et nous avons trouvé un chiffre total de 20 îlots pour une pièce de surface comparable à celle de fragments de pancréas des animaux en expérience (Fig. 20) ;

2° après 100 unités du produit, les îlots sont plus nombreux. Certains d'entre eux atteignent une taille considérable, mais la plupart sont de dimensions moyennes (Fig. 21) ;

3° après 200 unités, on est frappé de la multiplication extrême des îlots, mais il n'y a pas, comme l'indique notre tableau, d'augmentation proportionnelle des îlots de grande taille. Si le nombre de ces derniers a cru légèrement, l'apparition d'une grande quantité de formations insulaires est le fait d'îlots moyens et petits (Fig. (22) ;

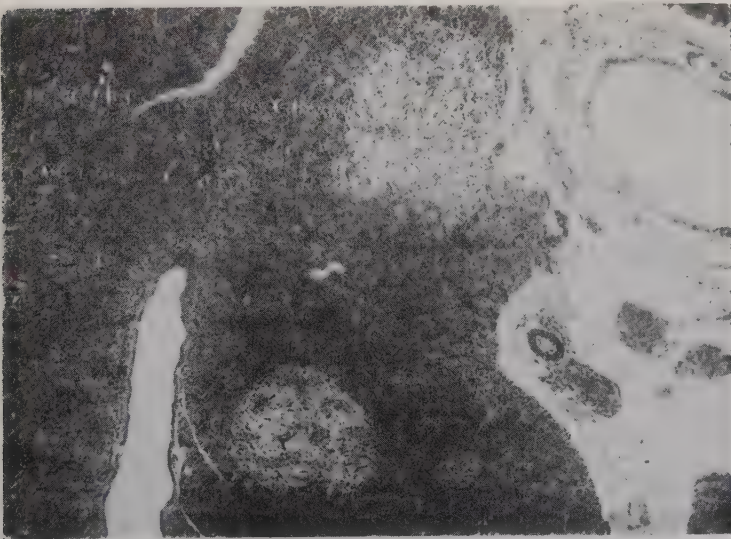


FIGURE 20
Pancréas de Cobaye après 50 unités de S.T.H.



FIGURE 21
Pancréas de Cobaye après 100 unités de S.T.H.



FIGURE 22
Pancréas de Cobaye après 200 unités de S.T.H.

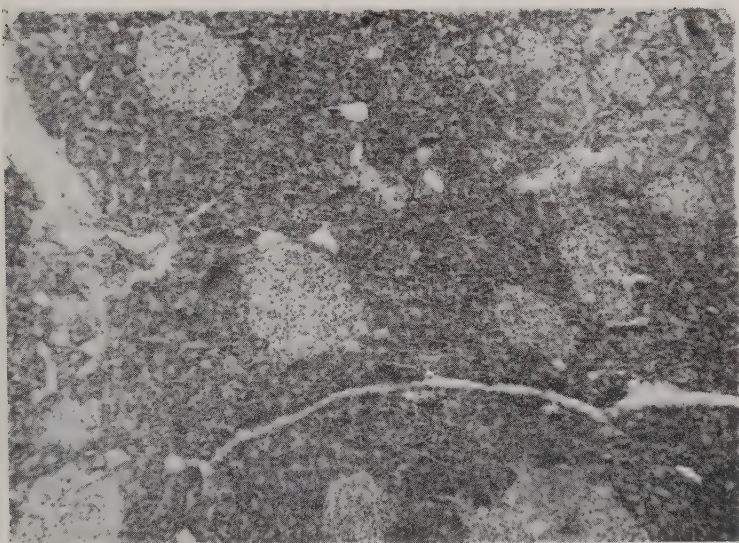


FIGURE 23

Pancréas de Cobaye après 350 unités de S.T.H.

4° après 350 unités, ces constatations s'affirment. Le total des îlots n'a pas changé (156 contre 160, la différence est négligeable). Si l'on trouve un plus grand nombre de grands îlots, on remarque que la très grande majorité des formations insulaires est de petite taille (Fig. 23).

En somme, plus la dose d'hormone est élevée, plus le nombre d'îlots augmente, mais cette polynésie comprend une composante absolue (micronésie) et une relative (macronésie).

En ce qui concerne les cellules claires de la paroi canaliculaire, nous n'en avons pratiquement pas rencontré chez l'animal normal et chez ceux ayant reçu jusqu'à 100 unités de S. T. H. Mais après une dose double, nous avons pu distinguer dans l'épithélium cylindrique d'un canal d'assez grande taille, trois éléments arrondis, volumineux, au cytoplasme rose très pâle, à noyau condensé, refoulant la base des deux cellules cylindriques voisines et faisant déjà saillie dans l'espace para-canaliculaire. Enfin, chez le seul de

nos cobayes qui ait reçu 350 unités d'hormone, nous avons noté dans la paroi du canal d'assez fort calibre, deux types de cellules contrastant avec l'épithélium cylindrique environnant. Le premier répondait à de gros éléments rose clair (au Bensley), à noyau ovalaire formé d'une chromatine en mottes, situés aussi bien dans l'épithélium canaliculaire que s'en dégageant pour se placer en position para-canaliculaire.

Ces cellules répondent à « l'organe insulaire du canal » tel que l'a décrit FEYRTER. Elles ressemblent par leur coloration, comme par la forme de leur noyau, aux cellules B des îlots de Langherans. D'ailleurs, en un point, on peut assister à tous les stades évolutifs de ces éléments qui se dégagent de la paroi canaliculaire et vont constituer à son voisinage immédiat un petit îlot de Langherans ne comportant que 7 cellules. En dehors de cet îlot, le nombre d'éléments de ce premier type en situation intra et para-épithéliale est de 7 cellules. Le deuxième est formé de cellules légèrement moins grosses, intercalées entre les cellules cylindriques, et caractérisées par leur cytoplasme bourré de granulations d'assez grande taille, d'un rouge grenat, réfringentes, qui ont donc tous les caractères, avec la coloration de Bensley, des cellules A des îlots. Notons cependant, qu'elles sont moins nombreuses que les précédentes (5 seulement dont 3 groupées côte à côte), qu'elles sont toutes intra-épithéliales, sauf une qui, sans s'être complètement détachée de la paroi, a déjà la plus grande partie de son cytoplasme hors de l'alignement des cellules canaliculaires (Fig. 24, 25, 26).

Ainsi l'hormone somatotrope paraît influencer l'organe insulaire du canal pancréatique. Elle stimule apparemment le processus « d'endophytie » aboutissant à la sortie de cellules ayant les caractéristiques des cellules A et B des îlots de Langherans.

Ceci nous amène à considérer les formations insulaires non plus sous l'angle quantitatif mais qualitatif. L'examen...

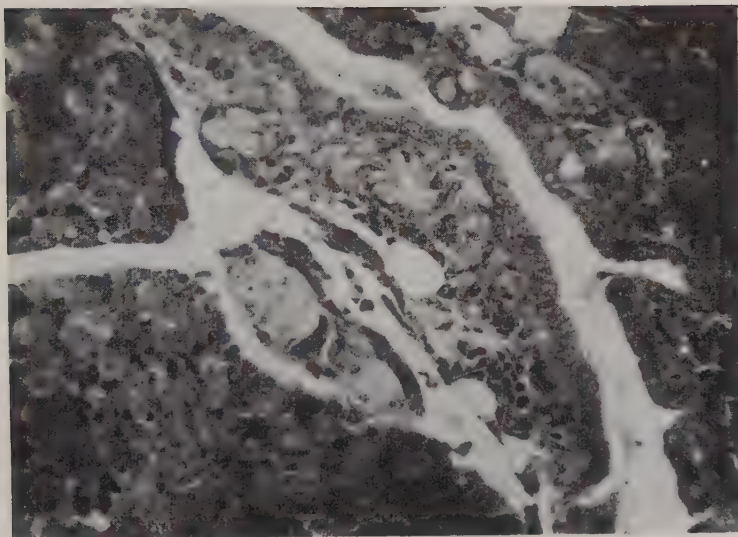


FIGURE 24
Pancréas de Cobaye après 350 unités de S.T.H.
Vue d'ensemble d'un canal et d'un complexe neuro-insulaire

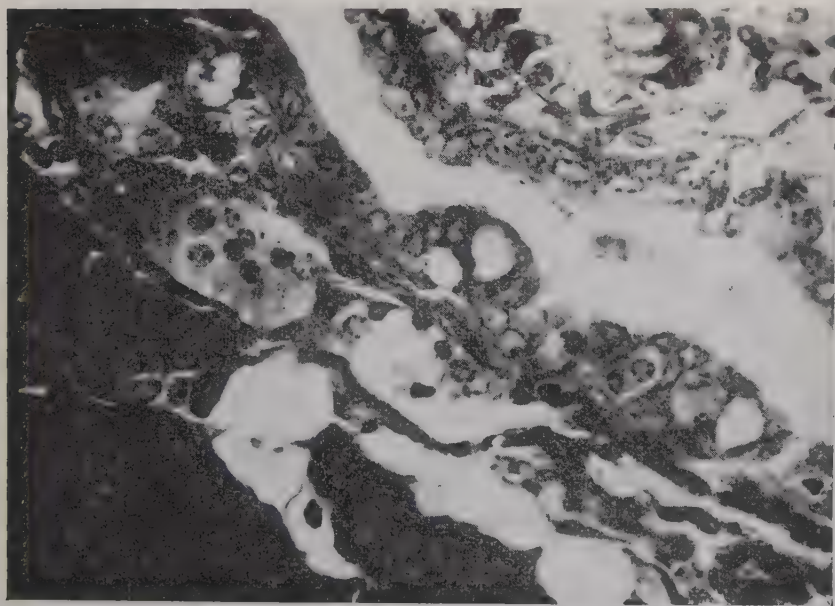


FIGURE 25
Paroi de canal dans un pancréas de Cobaye après 350 unités de S.T.H.
Dégagement d'une cellule claire en haut (Cliché *Biologie Médicale*).

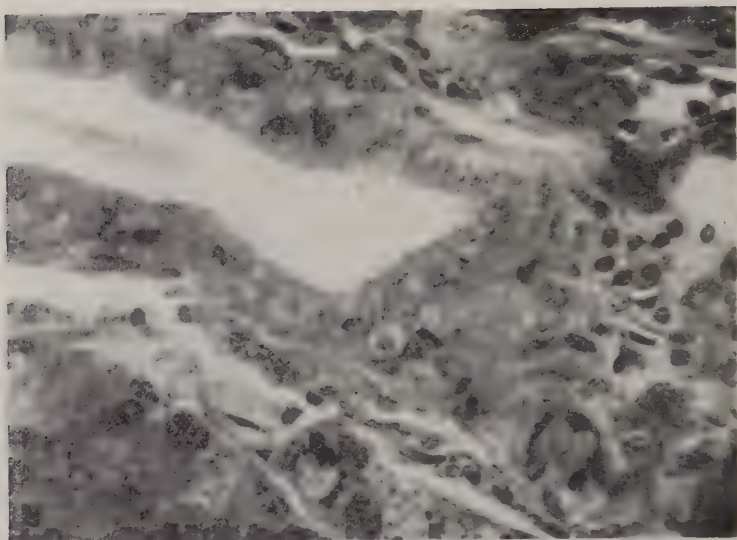


FIGURE 26
Pancréas de Cobaye après 350 unités de S.T.H.
Sortie de cellules claires bords de la paroi du canal

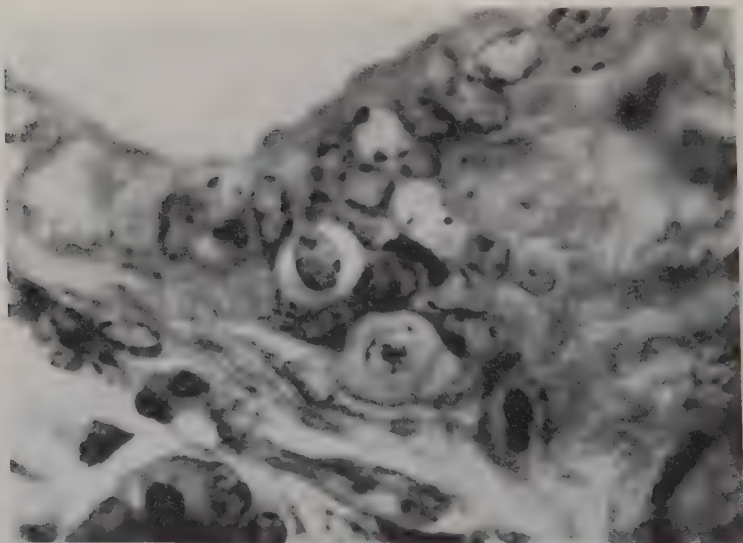


FIGURE 26 *bis*
Pancréas de Cobaye après 350 unités de S.T.H.
Migration de cellules claires à l'immersion

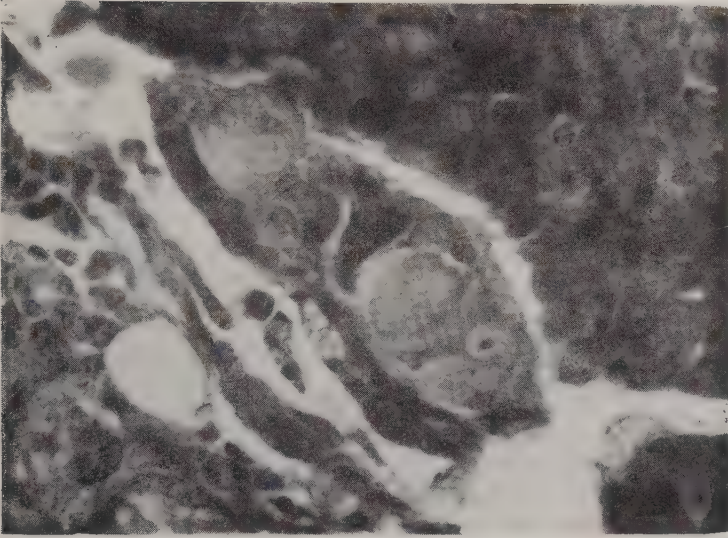


FIGURE 27

Pancréas : Cobaye après 350 u. de S.T.H.
Complexe neuro-insulaire au fort grossissement

des îlots chez les animaux soumis à de telles doses croissantes d'hormone somatotrope montre, au trichrome de Masson au bleu d'aniline, une augmentation des cellules basophiles sombres, au Bensley une augmentation des éléments à granulations rouges. On peut donc affirmer qu'on a affaire à une poussée de cellules A qui présentent ces caractéristiques dans les deux techniques en question. S'il est malaisé de donner des chiffres, le nombre de cellules A par îlot variant d'une formation insulaire à l'autre, on peut néanmoins affirmer que dans certains îlots, on peut compter $1/3$ de cellules A et $2/3$ de cellules B. On peut se rendre compte de l'importance numérique des cellules A chez nos cobayes si l'on se souvient que, chez cet animal, le rapport entre les deux types cellulaires est $15/1$ à $20/1$ au profit des éléments B (SIMARD).

Un mot reste à dire des complexes sympathico-insulaires (VAN CAMPENHOUT) ou *neuro-insulaires* (SIMARD) qui associent, comme leur nom l'indique des cellules endocrines et ganglionnaires. Ces complexes ont été bien étudiés en 1942 par L. C. SIMARD dans le pancréas de divers animaux, dont le cobaye adulte. Nous les avons recherchés chez les nôtres et nous n'avons pu mettre en évidence qu'un seul complexe neuro-insulaire de type 3 (prédominance des cellules nerveuses) au voisinage immédiat du canal excréteur, si riche en éléments migrants, décrit plus haut. S'il est bien certain que de très nombreuses coupes en série, intéressant d'importants fragments pancréatiques, seraient nécessaires pour se faire une idée précise de la fréquence de ces formations chez nos cobayes, on nous accordera qu'il est pour le moins digne de remarque que ce soit la glande de l'animal ayant reçu les plus fortes doses d'hormone qui nous ait fourni notre unique constatation positive (Fig. 24 et 27).

La S. T. H., dans les conditions de notre expérience, paraît avoir favorisé l'apparition d'un nombre supérieur à la normale de cellules A dans les îlots. Elle pourrait, en outre, exercer une certaine action sur les complexes neuro-insulaires.

En raccordant tous ces résultats, on aboutit à cette conclusion que sous l'influence de l'hormone, on assiste à la formation d'îlots de Langherans comportant des cellules A et B (nous négligeons les cellules C spéciales au cobaye) à partir de certains éléments cellulaires de l'épithélium canaliculaire. Ce processus de type endophytique (FEYRTER) paraît surtout évident chez les animaux ayant reçu les doses les plus fortes. L'existence d'un complexe neuro-insulaire de type 3 au voisinage immédiat d'un canal en cours de bourgeonnement permet de se demander si nos animaux n'ont pas été replacés en quelque sorte dans une « ambiance embryonnaire ». En effet, VAN CAMPENHOUT a montré que, dans le pancréas de l'embryon, le complexe neuro-insulaire

résulte de la migration dans les nerfs de cellules différenciées aux dépens des canaux pancréatiques primitifs, *cette migration s'effectuant sous l'influence d'un tropisme exercé par les cellules ganglionnaires sur les cellules épithéliales des tubes.*

Les données de notre expérimentation recoupent donc remarquablement les faits déjà anciens, mais toujours valables, exposés par LAGUESSE sous le nom de théorie du « balancement » endo-exocrine. Cet auteur avait décrit la formation de nouveaux îlots, même chez l'adulte, à partir des acini ou des canaux excréteurs. VAN CAMPENHOUT, CORNELIS et DEULIN ont, tout récemment, confirmé ce balancement, de même ADAMS et HARRISON en 1953, SERGEYEVA (1940), RICHARDSON (1939-1940), WERNER (1938). Mais, comme le remarque très opportunément le Professeur LOUBATIÈRES dans son rapport au XIX^e Congrès de l'Association d'Etudes du Foie, l'année dernière, certains chercheurs (HAM et HAIST, BENCOSME) ne partageant pas cette opinion, l'un des points importants de la question est les relations entre les canaux excréteurs et les cellules endocrines. Il rappelle qu'ADAMS et HARRISON « qui sont favorables à la transformation acino-insulaire, n'ont observé aucune évidence en faveur de la formation de cellules B par prolifération de l'épithélium des canaux. Dans de nombreux cas cependant, ils virent des cellules B se former au voisinage des canaux dont la structure histologique paraissait normale ; mais les canaux, dans les coupes en série, étaient apparemment sans connexions avec les cellules B. Ces auteurs ne nient pas cependant la possibilité du phénomène et pensent qu'après ischémie produite par la ligature des pédicules vasculaires ce processus est beaucoup moins important que celui de la transformation acino-insulaire ». Nous avons pour notre part vu des images autorisant à penser que cette transformation est réelle, mais ce processus ne paraît pas occuper la première place chez nos animaux. Par contre nous sommes formel quant à la migration de cellules de type A et B (ces dernières un peu moins

nombreuses) à partir de la paroi canaliculaire. On s'en rendra aisément compte sur notre cliché. Aussi croyons-nous que ces deux modes de formation des îlots existent, mais que la prédominance de l'un sur l'autre est fonction du mode de sollicitation exercée sur la glande. Nous ferons remarquer que dans la ligature des pédicules vasculaires, telle que la pratiquent ADAMS et HARRISON, à côté de l'interruption de l'apport sanguin, il faut faire la part de l'interruption de l'apport neuro-végétatif par lésions de filets nerveux cheminant dans les tuniques des vaisseaux. Il ne paraît pas douteux que ces lésions auront un retentissement sur les formations ganglionnaires intra-pancréatiques dont nous avons vu la place dans le complexe neuro-insulaire. Dans ces conditions expérimentales, l'apport acineux dans la genèse des îlots prédominerait. Mais dans notre protocole où ces lésions n'existent pas, mais où la S. T. H. agit dans le même sens que le système sympathique (FERNER), l'apport canaliculaire prendrait au contraire la première place.

Nous éprouvons quelque satisfaction à constater que l'emploi de la S. T. H. dans le but très précis que nous nous étions fixé, c'est-à-dire de faire « pousser » des îlots de Langherans à partir de l'épithélium canaliculaire, constituait une utilisation originale d'un produit pourtant connu dans ses rapports avec le pancréas qui confirme le point de vue d'illustres prédécesseurs et concilie dans une certaine mesure les opinions apparemment contradictoires inquit de faits d'observation différents.

Nous terminerons cette étude du pancréas par quelques remarques :

1° Les complexes neuro-insulaires ont été longtemps considérés comme des organites transitoires assurant à la glande une fonction embryonnaire ; ils sont en tout cas plus nombreux chez l'embryon. Or, dans l'étude qu'avec notre Maître le Professeur PUECH nous avons faite du pancréas sénile, nous avons, entre autres observations, constaté dans les 15 pièces provenant de sujets âgés de 60 à 93 ans, l'absence de cellules claires dans la paroi des canaux, d'une

part, et d'autre part, une certaine macronésie langheransienne sans modification appréciable du nombre des îlots. Cette juxtaposition de faits permet de soulever l'hypothèse d'un « épuisement » du stock des cellules claires dans le pancréas du vieillard avec hyperplasie du parenchyme endocrinien restant comme processus s'efforçant de suppléer la carence de cette variété de néoformation insulaire. Quoiqu'il en soit de cette opinion, si l'on considère que le pancréas sénile montre des images de transformation du tissu exocrine en éléments insulaires, on est fondé à tenir pour saisissant l'opposition qui se marque pour la rénovation insulaire entre les âges extrêmes de la vie.

2° Dans la phase de croissance la plus active, donc dans la deuxième moitié de la *vie fœtale* et dans l'enfance, les cellules A participent à la composition des îlots avec un pourcentage beaucoup plus élevé qu'à des stades plus tardifs de la vie » (FERNER). Or, cette phase de croissance correspond à une activité hypophysaire intense dans le sens somatotrope.

3° Enfin les cellules A dont le nombre croît avec la S. T. H. sont argentaffines et SIMARD a pu écrire à propos des complexes neuro-insulaires que « le cheminement des cellules insulaires dans les nerfs est... superposable aussi à la migration décrite par MASSON des cellules argentaffines dans les nerfs de l'appendice ».

B. — LES GLANDES SALIVAIRES.

Nous serons plus bref sur les cellules claires des glandes salivaires, auxquelles ALTMANN et BUCHNER se sont déjà intéressés. Le matériel dont nous disposions est trop réduit pour que nos constatations aient la même valeur que nos observations dans le domaine thyroïdien ou pancréatique.

L'étude de deux sous-maxillites chroniques nous a permis de déceler, dans la paroi des canaux excréteurs de petite taille, de gros éléments à cytoplasme très pâle, nettement distincts des cellules voisines, dont certains en voie de ségrégation du canal. Il est difficile d'assurer l'existence de « clusters » para-canaliculaires, l'état d'inflammation de la glande encombrant les espaces conjonctifs de polynucléaires, de lymphocytes et de plasmocytes. Néanmoins, certains îlots formés de 4 à 5 cellules à cytoplasme clair se distinguent parfois au milieu du courant d'éléments inflammatoires (Fig. 28).

Nous n'avons pu, malheureusement, retrouver qu'une seule tumeur mixte de la parotide qui soit utilisable. Toutes les autres, coupées à congélation ou ne comportant que des fragments insuffisants, ne permettaient pas une étude assez précise et des photographies assez claires pour être retenues. Mais le spécimen que nous avons examiné dans les conditions optima montrait une véritable pullulation, de cellules claires à tous les stades de ségrégation de l'épithélium canaliculaire. Ces cellules, absolument semblables à celles

décrites ci-dessus dans les sous-maxillites, mais infiniment plus nombreuses, une fois détachées augmentent de taille, deviennent nettement granuleuses, voient leur noyau dégénérer et finissent par se fondre littéralement en donnant naissance à une substance fondamentale amorphe épaisse. Mais toutes ne subissent pas ce destin : un bon nombre au contraire, se transforme progressivement (et tous les stades

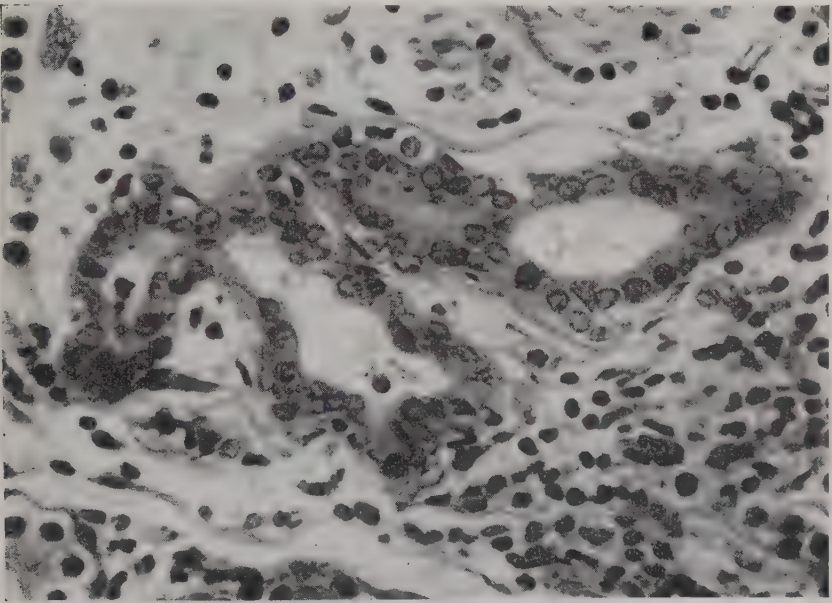


FIGURE 28

Sous-maxillite chronique (Homme)
Dégagement de cellules claires hors de l'épithélium d'un canal
(Cliché *Biologie Médicale*).

sont visibles sur la lame) en cellules de type conjonctif. De sorte que ces éléments s'associant à la substance fondamentale réalisent une architecture de myxome. On se trouve donc bien en présence d'une authentique tumeur mixte, plus simple que nos craniopharyngiomes, mais à côté desquels il est absolument légitime de la ranger (Fig. 29, 30, 31).

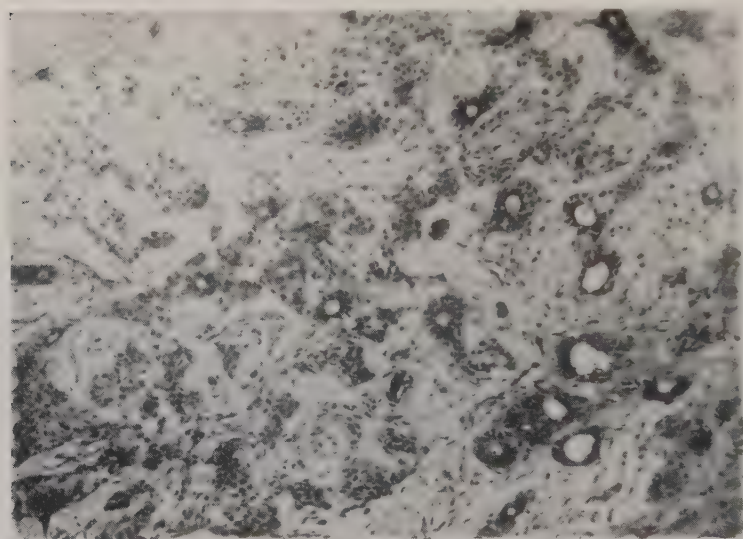


FIGURE 29
Tumeur mixte de la parotide au faible grossissement

Cette vérification de l'existence, dans la paroi canaliculaire, de cellules claires capables de « bourgeonner » a pour nous d'autant plus d'intérêt que nous avons pu retrouver dans la collection du laboratoire d'Anatomie Pathologique une singulière tumeur parotidienne dont malheureusement nous ne connaissons pas la provenance.

La glande est remplacée à peu près partout par de larges boyaux cellulaires formés de très gros éléments à cytoplasme abondant, teinté en rose pâle par l'éosine, paraissant optiquement vide au trichrome de Masson. Les noyaux, situés en plein centre de la cellule sont eux-mêmes de grande taille, assez clairs, avec une membrane nucléaire épaisse

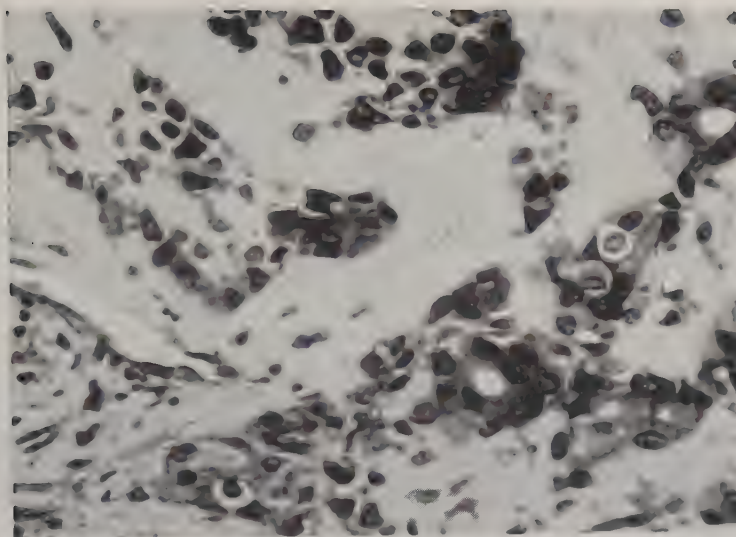


FIGURE 30
Tumeur mixte de la parotide
On distingue nettement les cellules claires

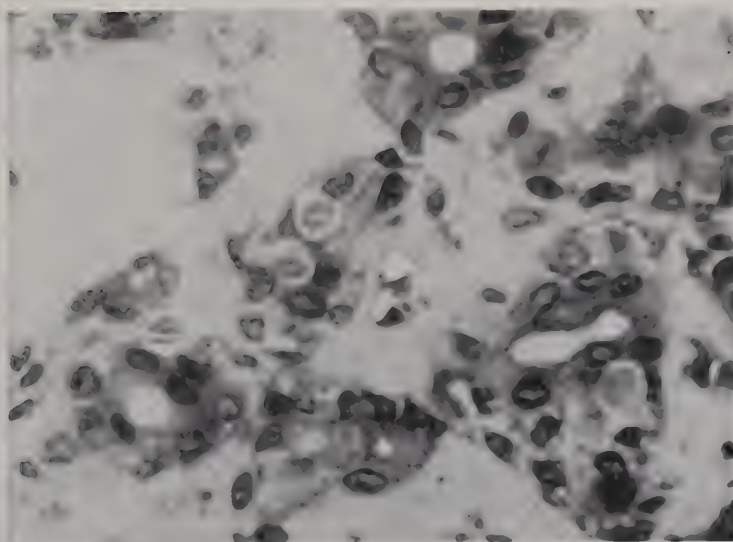


FIGURE 31
Tumeur mixte de la parotide. Fort grossissement

et un gros nucléole central. Ces noyaux sont remarquablement monomorphes et égaux entre eux. Il est tout à fait exceptionnel d'en noter de véritablement monstrueux, d'aspect bourgeonnant. En revanche, les images de mitose sont assez fréquentes. Ces cellules sont serrées les unes contre les autres, de sorte que leur cytoplasme prend, par pression réciproque, un contour polygonal. L'aspect de ces formations pourrait à la rigueur évoquer un épithélioma mal pighien. Mais les tumeurs de cette nature ne sont pas constituées de cellules aussi égales, aussi régulièrement disposées, aussi claires, aussi uniformes. De plus, on ne voit en aucun point de la périphérie de ces plages cette rangée de cellules à disposition palissadique qui borde d'ordinaire les épithéliomas baso-cellulaires.

On distingue encore une plage de tissu glandulaire non néoplasique qui n'est pas envahi, mais refoulé par les boyaux de cellules claires. Acini et canaux sont aplatis sous la poussée, la lumière des seconds a presque complètement disparu, cytoplasme et noyaux sont en voie de dégénérescence (Fig. 32).

Nous avons donc affaire à une tumeur présentant d'indiscutables signes de malignité, paraissant née dans la profondeur de la glande dont elle lamine les éléments les plus périphériques. Ses caractères nous permettent d'éliminer un épithélioma baso-cellulaire ayant envahi la parotide et, bien que nous n'ayons pu retrouver sur la lame le point de départ du néoplasme, nous pensons qu'il s'agit d'une néoformation née aux dépens des cellules claires parotidiennes. Les éléments qui la constituent en conservent les caractères (grande taille, transparence du cytoplasme, noyau rond, pâle et central) en les hypertrophiant de façon caricaturale. Nous estimons donc logique de porter le diagnostic de *tumeur à cellules claires de la parotide*, sans pouvoir préciser, ne connaissant pas l'histoire clinique, s'il s'agit d'un carcinome au sens de FEYRTER ou d'un carcinome. Toutefois, nous pencherions pour cette dernière hypothèse, en raison des signes évidents de malignité présentés par la tumeur. Il

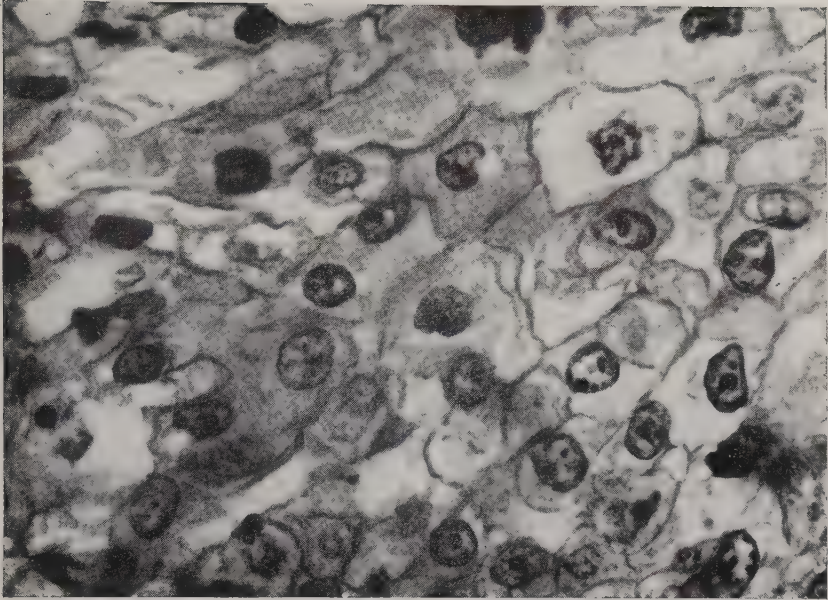


FIGURE 32
Parotide humaine — Tumeur à cellules claires, hypernéphroïdes
(Cliché *Biologie Médicale*).

paraît logique de rapprocher la néoformation que nous avons étudiée d'une très rare tumeur maligne de la parotide : l'adénocarcinome oxyphile. La variété bénigne ou « adénome oxyphile » est un peu plus fréquente, mais constitue encore, cependant, un cas exceptionnel. A notre connaissance, 22 observations seulement ont été jusqu'ici rapportées (ACKERMAN (1943), CHRISTOPHERSON (1949), MEZA-CHAVEZ (1949), BAUER et BAUER (1953 : 1 cas malin sur 5), FOOTE et FRAZELL (1953), BERKEISHER et CLOUGH (1954), FEROLDI et CABANNE (1955). Nous emprunterons aux avant-derniers auteurs la description de leur cas : « Au microscope, la tumeur était composée essentiellement de travées de *cellules larges, polygonales, à bord net et à cytoplasme acidophile*. Les noyaux étaient petits et *uniformes* et contenaient d'ordinaire un *volumineux nucléole*. Il n'y avait pas de mitose. Au fort grossissement, le cytoplasme de ces cellules était nettement

granuleux ». On voit qu'à l'aspect vide et aux stigmates de malignité près (noyaux augmentés de volume et mitoses), les termes employés par les auteurs américains pourraient s'appliquer à notre tumeur. Mais, il y a plus ! BERKEISHER et CLOUGH écrivent, en effet : « Dans plusieurs zones *on notait des transitions entre ces cellules et des formations de type canaliculaire* ». Cette phrase fait écho à celle de BAUER et BAUER, qui concluent de leur côté que l'origine des tumeurs de ce type se trouve dans « *les cellules multipotentiellles des canaux intercalaires de la parotide* ». BERKEISHER et CLOUGH font d'ailleurs remarquer, dans la discussion de leur cas, l'absence dans ces néoformations de canaux excréteurs normaux et la présence de « structures atypiques canaliculaires bordées par des cellules granuleuses ».

Nous pensons, en définitive, qu'il y a entre l'adénome oxyphile de la parotide et notre tumeur, exactement le même rapport, la question de malignité mise à part, qu'entre la variété sombre, acidophile et la variété claire des cellules parafolliculaires. Nous avons vu que des éléments du type clair pouvaient se détacher de la paroi canaliculaire. Il est vraisemblable que d'autres, de type sombre, peuvent également migrer. En effet, les adénomes oxyphiles salivaires ont été pendant longtemps dénommés « oncocytomes », considérant qu'ils étaient formés par les cellules granuleuses décrites en 1931 par HAMPERL sous le nom « d'oncocytes ». Or, cet auteur les a étudiés d'abord dans la glande normale, puis dans les tumeurs salivaires (1937) ajoutant qu'il faut faire état d'une prolifération autonome de ces cellules puisqu'elles peuvent présenter des images de divisions nucléaires amitotiques.

Ainsi l'adénome et l'adénocarcinome oxyphiles représentent une prolifération de cellules de la variété sombre, notre tumeur représente celle d'éléments du type clair. Or, si l'on tient compte des faits que nous avons exposés pour la thyroïde, les seconds dérivent très vraisemblablement des premiers.

Remarquons que dans les tumeurs mixtes, c'est presque uniquement à une sortie de cellules claires que l'on a affaire, celles-ci semblent donc la variété la plus apte à évoluer dans le sens conjonctif (11). Dès lors, le cas décrit il y a six ans par CHRISTOPHERSON prend l'allure d'un véritable « chaînon manquant » puisqu'il s'agissait d'un *adénome oxyphile parotidien comportant des zones cartilagineuses* ! Ce potentiel évolutif identique nous paraît un argument crucial en faveur des liens de parenté entre variétés claire et sombre de ces éléments canaliculaires.

Il y a lieu de noter, en outre, l'existence d'une véritable inversion de fréquence entre les tumeurs bénignes ou malignes à cellules acidophiles ou claires d'une part et les tumeurs mixtes d'autre part. Les secondes sont souvent rencontrées dans les glandes salivaires, tandis que les premières y demeurent exceptionnelles. Nous retrouverons ailleurs des faits comparables.

Pour conclure, nous dirons que, dans les canaux excréteurs des glandes salivaires comme dans ceux du pancréas, existe, à côté des cellules épithéliales banales, une deuxième variété cellulaire capable d'émigrer dans l'espace paracanaiculaire. Ces éléments migrants se présentent sous deux formes : acidophile (ou sombre) et claire, correspondant à des stades évolutifs. Si nous ne sommes pas actuellement en mesure de préciser sous quelles influences et dans quel but se fait cette migration, nous savons en revanche que des néoformations sont susceptibles de se développer à partir des deux formes cellulaires. On aboutit ainsi à l'adénome ou au carcinome oxyphiles, au cancer à cellules claires, lorsque la cellule conserve sa morphologie, à la tumeur mixte salivaire lorsqu'elle évolue dans le sens conjonctif.

(11) On voudra bien se référer pour la discussion du problème nosologique des « tumeurs mixtes » à la troisième partie de ce travail, Chapitre II.

Addendum :

Ce chapitre était déjà élaboré lorsque nous avons pu prendre connaissance de certains travaux qui donnent du poids à nos conclusions. En effet SKORPIL, d'une part, BAUER et BAUER, STEWART, FOOTE et BECKER d'autre part ont signalé, dans des tumeurs salivaires du type cystadénome papillaire ou du type muco-épidermoïde bénin, des cellules « claires comme de l'eau », et de grande taille. Parfois, ces éléments constituent l'ensemble de la néoplasie qui a reçu alors les noms combien suggestifs à nos yeux de : « parathyroïd-like-tumor » (HUCKEL), (FRANSSEN), de tumeur « hypernéphroïde » (SKORPIL ; RAWSON et collaborateurs), « d'adénocarcinome à cellules claires » (STEWART et collaborateurs).

La tumeur que nous avons étudiée répond absolument à cette dernière éventualité comme les descriptions de ces auteurs nous en ont convaincu. Nous nous arrêtons donc pour elle au diagnostic *d'adénocarcinome à cellules claires*. Notre opinion, ainsi confirmée par ces faits nouveaux, se trouve par surcroît renforcée par la découverte dans un cas comparable d'éléments de transition entre les cellules épithéliales oxyphiles, granuleuses des canaux salivaires et les « water-clear-cells » (THOMPSON et BRYANT).

On voudra bien se reporter à notre dernier chapitre pour une étude histopathologique détaillée de ces données.

CHAPITRE IV

CELLULES CLAIRES DE LA GLANDE MAMMAIRE

Si nous n'avions depuis plusieurs mois étudié les éléments clairs de la paroi des canaux galactophores au cours des gynécomasties, notre attention eut été immanquablement attirée sur eux par cette phrase d'un tout récent article de J. DA SILVA HORTA : « Il existe de place en place des vacuoles intracellulaires et *parfois même des cellules claires* ; la lumière des canaux (galactophores) contient une sécrétion éosinophile et, dans un cas, des cellules géantes à corps étrangers ». Il s'agissait, dans le cas particulier, de la description d'une gynécomastie apparue chez un sujet porteur d'un chorio-épithéliome et l'auteur portugais ne paraît pas attacher d'importance spéciale aux éléments clairs qu'il signale. Pour nous, renseigné par les recherches de FEYRTER et surtout de son élève VOGLER, nous connaissions leur existence et nous nous étions proposé de les rechercher dans la glande mammaire chez l'homme, l'étude des gynécomasties sous cet angle particulier n'ayant pas été faite. Le travail de DA SILVA HORTA n'enlève nullement son caractère original à ce projet et constitue, au contraire, pour nous une confirmation précieuse de la justesse de nos constatations.

Chez la femme, la mamelle est, à l'état normal, formée par la réunion d'une vingtaine de lobes glandulaires prolongés chacun par un canal excréteur. Ce dernier est revêtu

d'un épithélium que tous les auteurs décrivent comme cylindrique, mais dont le caractère mono ou pluristratifié est discuté. Débouchant dans le canal excréteur, les canaux galactophores et leurs multiples branches sont bordés d'un épithélium à deux couches, la plus périphérique répondant aux éléments myoépithéliaux ou « myothéliaux » suivant HAMPERL. Selon cet auteur, ces cellules dans les canaux de gros calibre paraissent céder la place à une membrane basale plus ou moins bien caractérisée. Ces mêmes éléments myothéliaux se retrouvent dans la paroi des acini où ils constituent les « Korbzellen » (ou cellules en panier). VÖGLER écrit à ce propos : « la cellule myoépithéliale n'est qu'une variété particulière de cellule claire basilaire dans l'arbre canaliculaire et dans le tissu glandulaire de la mamelle humaine. » Il indique qu'elle prend une teinte rouge vif avec l'hémalun-érythrosine-safran et qu'elle noircit faiblement avec les techniques argentiques de MASSON ou de GROS-SCHULTZE. A l'état pathologique, VÖGLER a étudié le comportement des cellules myoépithéliales dans la mastopathie chronique kystique et dans la glande des femmes aux alentours de la ménopause. Il y a noté soit des proliférations myothéliales pures, soit des proliférations des deux types d'éléments épithéliaux et myothéliaux associés. Chez la femme âgée, il a observé sur les canaux excréteurs de petit et moyen calibre des bourgeons plus ou moins bosselés, formés de cellules allant d'un aspect arrondi à un type fusiforme. Ces dernières qui correspondent aux éléments myothéliaux sont rouge vif avec le trichrome de Masson et s'imprègnent fortement avec les méthodes argentiques. Ces bourgeons étaient reliés au tissu matriciel et l'auteur les considère comme témoignant à l'étage mammaire du processus d'« endophytie » décrit par FEYRTER dans les autres organes à cellules claires. VÖGLER termine son article en se posant la question de la destinée de ces bourgeons. Il évoque la possibilité « du développement ultérieur, à l'occasion, vers des foyers de prolifération carcinóide avec structure solide et constitution alvéolaire plexiforme ». Il regrette, enfin, de n'avoir pu entreprendre une

expérimentation tendant à déterminer l'influence possible d'hormone folliculaire sur « l'organe basilaire à cellules claires de la mamelle ».

Fort de ces constatations, nous avons donc entrepris l'étude de 13 glandes mammaires provenant soit d'interventions chirurgicales, soit de prélèvements autopsiques. Ces diverses pièces se répartissaient de la façon suivante :

— 4 gynécomaties (P 55-3, P 55-25, P 55-46, P 55-99)

— 9 tumeurs mammaires comprenant 6 cancers du sein, dont 3 chez l'homme et un dans une glande en lactation (P 55-96, P 55-101, X1, X2, X3, X4), — 3 tumeurs bénignes (P 55-105, P 55-130, P. 55-107).

Toutes ces néoplasies proviennent pour partie de la collection du laboratoire de Pathologie Générale (Professeur PAGÈS), pour partie de celle du Centre Anti-Cancéreux de Montpellier (Professeur LAMARQUE).

Le spécimen P 55-130 nous servira d'élément de base pour la description. Il s'agissait d'une volumineuse tumeur mammaire apparue chez une jeune fille de 17 ans et dont l'aspect évoquait cliniquement le sarcome. Une « drill-biopsie » montra des lésions bénignes du type fibro-adénome. Néanmoins, de crainte d'une dégénérescence maligne ultérieure, ou peut-être même en voie d'apparition dans une zone non intéressée par la biopsie, l'ablation du sein est décidée et réalisée. La pièce opératoire pesait 400 grammes. Il s'agissait d'une masse grossièrement arrondie, bosselée, ferme, d'un blanc nacré. Tous les prélèvements pratiqués en de nombreux points de la tumeur confirmèrent le diagnostic de fibro-adénome initialement porté. Mais à côté des lésions habituelles (prolifération d'un tissu conjonctif jeune tourbillonnant autour des canaux, etc...), on pouvait constater l'existence dans la paroi canaliculaire de cellules assez spéciales. Ces éléments polygonaux ou grossièrement arrondis, de grande taille, à cytoplasme très clair à peine teinté par l'éosine, à noyau important, rond, nucléolé, tranchaient nettement sur les cellules sombres, à noyau allongé de l'épithélium canaliculaire banal. Les premières se trouvaient en position périphérique, tantôt imbriquées entre deux cellules du 2^{me} type,

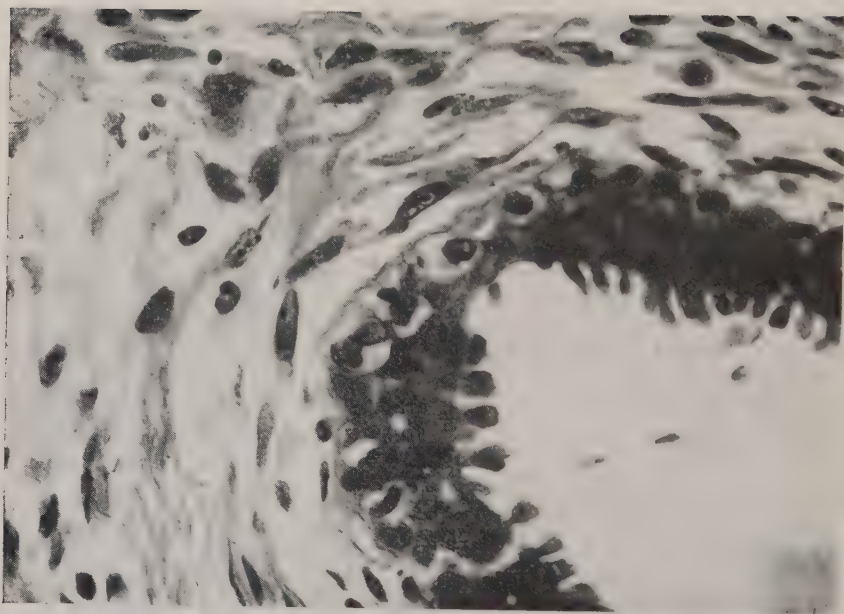


FIGURE 33
Cellules claires (Fibro-adénome du sein chez une jeune femme
(Cliché *Biologie Médicale*).

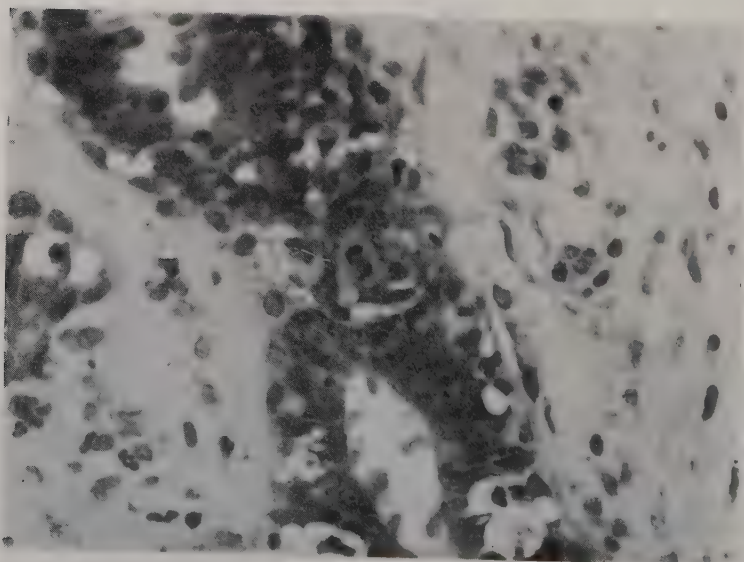


FIGURE 34
Sein : Cellules claires et mitose dans un galactophore

tantôt constituant une véritable couronne autour d'un canalicule. Dans ce dernier cas, celui-ci se trouvait bordé d'une double ligne concentrique de cellules : épithéliales habituelles tout autour de la lumière, claires à la périphérie. Nous noterons des images de sortie vers l'ambiance conjonctive environnante de certaines de ces cellules claires, soit isolées, soit par groupe de 3 ou 4. Un bon nombre d'entre elles présentent un noyau concentré en chromatine, anguleux, dont il n'est pas certain qu'il témoigne d'une évolution vers la pycnose. En revanche nous avons vu un de ces éléments en mitose (Fig. 33, 34).

Ainsi, dans un fibro-adenome de la femme jeune, nombreux aspects de migration hors de la paroi canaliculaire de cellules de gros volume, à cytoplasme très clair absolument différentes de l'épithélium habituel avec lequel elles ont d'étroits rapports de contiguité (imbrication et juxtaposition).

Nous avons retrouvé, beaucoup moins intenses, les mêmes lésions dans le spécimen P 55-46, gynécomastie apparue chez un sujet porteur d'un néoplasme prostatique, un mois et demi après interruption d'un traitement par les œstrogènes. C'était la même abondance de tissu fibreux jeune, la présence dans la paroi canaliculaire d'éléments clairs dont certains amorçaient leur migration.

Par contre, les pièces P 55-3 (gynécomastie après absorption d'une petite dose d'œstrogènes chez un sujet suspect d'inversion sexuelle), P 55-25 (gynécomastie unilatérale succédant à un traumatisme) et P 55-99 (gynécomastie chez un sujet porteur d'un séminome testiculaire) nous n'avons trouvé que très peu ou pas de cellules claires. Il est assez remarquable que dans ces trois cas, le tissu fibreux n'avait pas le même aspect que précédemment. Il apparaissait plus dense, massif, très peu habité, ne dessinant pas les cercles concentriques péricanaliculaires observés dans les premières gynécomasties.

Dans tous les autres seins examinés, nous n'avons pas rencontré d'éléments clairs comparables.

Nous constatons donc que dans certains cas de fibro-adénome du sein, chez l'homme comme chez la femme, la paroi canaliculaire comporte, en dehors de l'épithélium banal, des cellules en situation périphérique par rapport à ce dernier, à noyau arrondi, à cytoplasme très pâle, tantôt isolées, tantôt réalisant une véritable assise cernant presque complètement le canal. La situation de ces cellules, leur comparaison très suggestive avec la figure 7 du travail de DA SILVA HORTA représentant des « proliférations myothéliales » nous amène à penser qu'elles représentent un aspect évolutif des éléments myothéliaux ; le type allongé et fortement éosinophile constitue un autre stade.

Si notre conception est juste, nous retrouvons dans la glande mammaire le même dualisme cellulaire (éléments oxyphiles, éléments clairs) déjà signalé à propos des secteurs thyroïdien, salivaire, pancréatique et très probablement même intestinal du système de Feyrter.

Dans ces conditions, nous devons retrouver aussi dans le domaine pathologique des proliférations de ces éléments comparables à celles envisagées précédemment dans ces divers organes.

HAMPERL, dans son important mémoire de 1939, écrit à propos des fibro-adénomes du sein chez la femme : « Effectivement, j'ai pu observer plusieurs fibro-adénomes qui contenaient des cellules myothéliales en assez grande quantité... Dans une glande parcourue de nombreuses petites proliférations-adénomateuses, il y avait dans un territoire arrondi, entouré d'épaisses couches conjonctives, une prolifération particulière composée principalement de cellules myothéliales... Si l'on examine plus attentivement les cellules proliférées on constate qu'il s'agit presque toujours et partout de cellules myothéliales qui s'entrelacent de manière embrouillée. On peut y voir aussi des formes cellulaires qui n'ont pas une morphologie étroite et allongées, *mais paraissent grossièrement fusiformes et même presque arrondies* ». Et plus loin, étudiant sous cet angle particulier les tumeurs mammaires des chiens, qui sont des *tumeurs mixtes* (PEYRON), le

même auteur note l'importance de la prolifération myothéliale qui peut entourer les canaux d'une véritable gaine, refouler d'un côté la membrane basale et de l'autre les cellules épithéliales banales, créer des proliférations papillaires intra-canaliculaires revêtues de ces mêmes cellules. Parfois, il s'agit de véritables saillies massives dans lesquelles les éléments myothéliaux sont nettement distincts les uns des autres et prennent une forme étoilée. Il ajoute : « Dans les lacunes ménagées entre les prolongements cellulaires réunis les uns aux autres s'accumule une masse qui, d'abord mal colorable, donne plus tard, quand elle a encore augmenté, de nettes réactions du mucus. Désormais, l'image du tissu est presque celle d'un tissu muqueux immature ou celle d'un myxome. Finalement cette masse muqueuse peut s'épaissir tandis que les cellules perdent de plus en plus leur forme allongée, fusiforme ou étoilée et s'arrondissent. Autour des cellules de ce type se forment ensuite des aréoles, de sorte que le tissu correspond fortement à celui d'un cartilage hyalin ».

On ne peut qu'être frappé de la coïncidence apparente qui fait qu'une fois encore nous nous retrouvons en face du problème des tumeurs mixtes à propos d'un secteur du système des « cellules claires ». Le remarquable travail d'HAMPERL mériterait sous cet angle particulier d'être plus longuement cité encore.

Nous y reviendrons dans notre chapitre consacré à la pathologie des « cellules claires ». Dès maintenant on ne manquera pas de relever les ressemblances qui existent, mutatis mutandis entre la description que nous avons donnée de nos craniopharyngiomes ou de notre tumeur mixte parotidienne par exemple, et celle qu'on vient de lire concernant les tumeurs mixtes de la mamelle. Ajoutons que l'auteur allemand passe de ces tumeurs mixtes de l'animal à celles de la mamelle humaine à l'aide d'exemples personnels ou empruntés à divers auteurs (KAUFMAN, WAELE, GAUDIER, GRAND-CLAUDE et LAMBRET, DURANTE et ROUILLAUD, ABRAMOW).

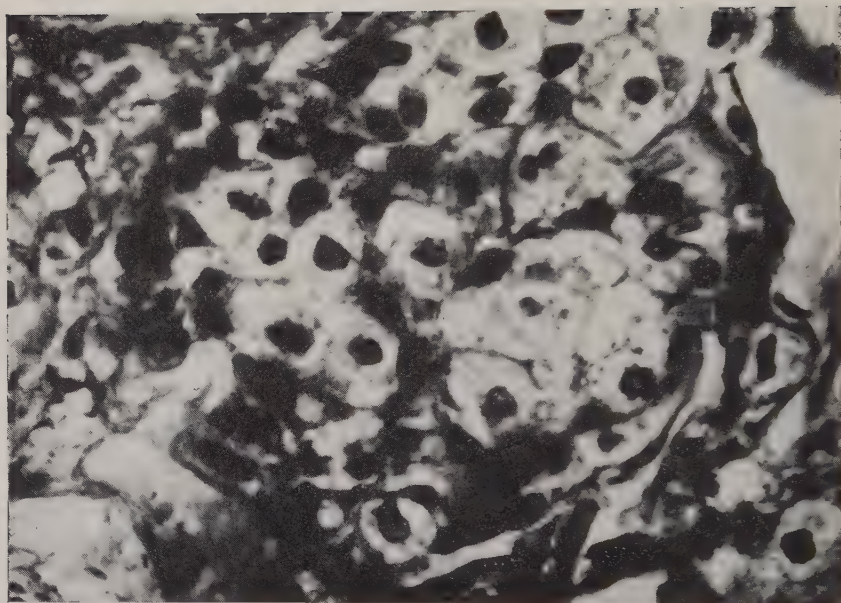


FIGURE 35

Tumeur à cellules claires du sein

En bordure éléments myoépithéliaux fortement teintés par l'érythrosine
(Cliché *Biologie Médicale*).

Enfin HAMPERL aborde l'aspect de la question que nous indiquions nous même il y a un instant, à savoir l'existence de tumeurs du sein d'origine myoépithéliale. Il pense en voir le prototype dans les *carcinosarcomes*, dont il étudie avec beaucoup de détails deux cas personnels. L'enchaînement des formes de passage est soigneusement décrit et HAMPERL peut conclure : « *Sous nos yeux, donc, la cellule épithéliale polygonale se transforme en une formation fusiforme parfaitement semblable à une fibre musculaire lisse* », remarquant que la culture de tissu glandulaire du sein de lapin a permis à MAXIMOW de constater des faits analogues puisqu'il note, entre autres, que les cellules myoépithéliales « paraissent avoir une tendance particulièrement caractérisée à . . . la transformation fibroblastique ».

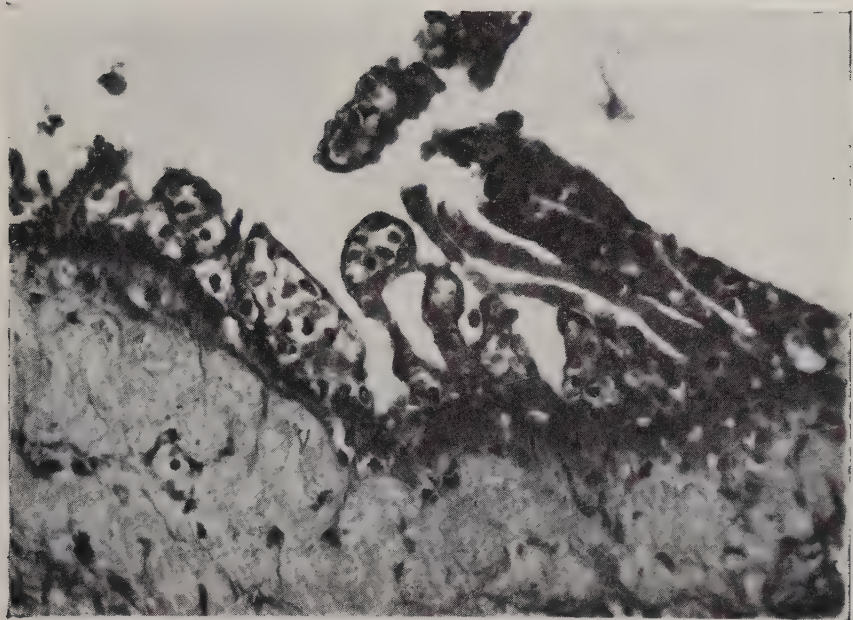


FIGURE 36
Prolifération myoépithéliale sur le mode clair dans un galactophore
(Cliché *Biologie Médicale*).

Nous n'avons pas eu l'avantage de pouvoir étudier de telles tumeurs mammaires, mais nous avons fait des constatations analogues à propos de carcino-sarcomes d'autres organes.

On voudra bien se référer pour ce point particulier à nos deux derniers chapitres.

En revanche, nous avons pu, avec l'autorisation bienveillante du Professeur BAUMEL, étudier deux pièces appartenant à la collection du laboratoire d'Anatomie Pathologique (où elles étaient conservées en blocs de paraffine sous la désignation d'attente « Tumeurs du sein à cellules claires ») et figurant dans notre propre collection dans les numéros P 55-92 et P 55-93.

Ces tumeurs étaient l'une et l'autre composées de gros boyaux à contours polycycliques, cernés par des travées

conjonctives d'importance variable. Les cellules ainsi groupées étaient d'assez grande taille, à cytoplasme à peine teinté ou même d'allure optiquement vide la plupart du temps. Ces éléments de forme polygonale ou étoilée, possédaient des noyaux sombres, mais de taille et d'aspect variables depuis le gros noyau grossièrement arrondi jusqu'au noyau petit, étiré, franchement fusiforme. Tous les types existent entre ces deux extrêmes et la majeure partie de ces noyaux sont anguleux. Fait à retenir, les cellules à noyaux fusiformes sont elles-mêmes plus petites et leur cytoplasme conserve une coloration rouge. Tous ces éléments ont cependant une allure épithéliale ; nous n'y avons pas vu de mitose. *Le rapprochement de ces cellules de type clair à noyau anguleux avec les cellules myoépithéliales décrites plus haut dans la paroi des canaux du fibro-adénome P 55-130 s'est imposé à nous.* Des images identiques se retrouvent dans l'iconographie du travail de DA HORTA (notamment dans sa figure 7). Nous sommes convaincu que nous avons affaire à une tumeur développée aux dépens des cellules myoéthéliales pures dans leur variété claire. L'existence d'éléments allongés, oxyphiles, ayant conservé par conséquent l'aspect classique de ces cellules est déjà un élément en faveur de cette opinion. Mais nous trouvons une preuve déterminante dans le spécimen P 55-92. En deux points de la préparation, en effet, on découvre des canaux galactophores notablement dilatés dans lesquels on voyait une prolifération de cellules myoéthéliales recouverte de l'épithélium banal qu'elle invaginait ici de façon massive, là sous forme d'une végétation papillaire, aspects décrits, comme on l'a vu, par DA SILVA HORTA, par HAMPERL, etc... *Or ces cellules myoépithéliales proliférantes étaient exactement semblables à celles qui, groupées en boyaux, ont envahi tout le reste de la glande.* (Fig. 35 et 36).

Nous nous croyons donc autorisé à considérer ces deux tumeurs comme des néoformations provenant de formes évolutives des éléments myoéthéliaux. Suivant HAMPERL, d'autres formes sont responsables de néoplasies d'un type différent : carcino-sarcomes d'une part, tumeurs mixtes du sein d'autre part.

Nous rencontrerons à diverses reprises sur notre route ces trois groupes de tumeurs.

CHAPITRE V

CELLULES CLAIRES DE TOPOGRAPHIES DIVERSES

Nous regroupons sous ce titre quelques constatations dont l'importance pour la compréhension du système des cellules claires ne le cède en rien aux précédentes, mais qui ont été faites sur un matériel moins abondant.

Ces faits concernant le rein et les plexus choroïdes, la prostate et le placenta.

I. — DANS LE REIN.

L'étude systématique des organes de nos cobayes soumis à des injections d'hormone somatotrope nous a permis de déceler la présence de nombreuses cellules claires dans le rein de l'un d'eux. Il s'agissait d'un animal ayant reçu une dose totale de 350 unités Evans.

Ces cellules se voient toujours au voisinage immédiat des glomérules. Elles ont une taille supérieure à celle des éléments tubulaires banaux. Leur cytoplasme, granuleux, est très clair, leur noyau arrondi, occupe une position centrale. Il est facile de déterminer le point de départ des nids

de cellules claires qui parsèment le tissu conjonctif au voisinage du glomérule. On voit, en effet, un des tubuli, lui-même d'une teinte moins foncée que celle des autres tubules, émettre des cellules claires suivant un processus de dégagement semblable à celui décrit à propos d'autres organes. Nos figures 37 et 38 montrent des stades successifs de cette migration depuis l'épithélium bordant le tube, jusqu'aux nids para et intertubulaires. Il n'est pas impossible de rencontrer des mitoses dans ces éléments clairs, bien qu'elles ne soient pas fréquentes. On en voit un exemple sur la figure 37 qui représente l'extrémité d'un tubule où deux cellules claires tranchent nettement par leur teinte sur celle, plus sombre, des cellules voisines. L'une des deux est en anaphase. On notera la déformation en triangle à bords curvilignes des deux éléments tubulaires banaux coincés entre les cellules claires et comprimés par elles. Ce laminage correspond exactement à celui décrit dans la thyroïde par NOXIDEZ lors des premiers stades de migration des éléments « para-folliculaires ».

La microphotographie n° 38 avec sa très grande abondance de cellules claires mérite d'être rapprochée de la figure 42 de l'ouvrage de FEYRTER. Celle-ci représente une « hyperplasie des amas cellulaires de Becher ou intertubulaires » chez un hypertendu scléreux. Les amas de Becher ont été, on s'en souvient, intégrés par FEYRTER dans son système. Cet auteur les considère comme le point d'origine des hypernéphromes. Nous étudierons ces tumeurs dans notre dernier chapitre, mais une remarque s'impose dès maintenant : l'animal chez lequel nous avons découvert ces cellules claires rénales était également celui chez lequel nous avons noté une hyperplasie quasi tumorale de cellules claires thyroïdiennes ainsi qu'une notable sortie d'éléments du même ordre hors des canaux pancréatiques. Nous reviendrons ultérieurement sur la signification qu'il convient de donner à ces faits.

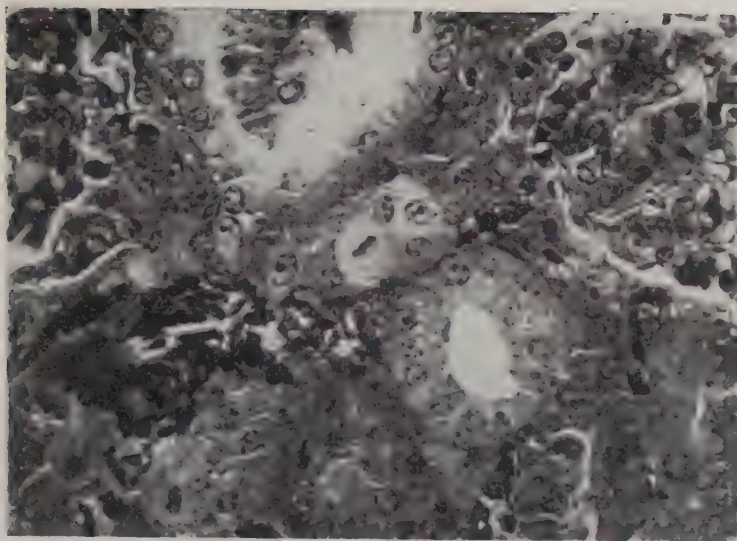


FIGURE 37
Rein : Cobaye après 350 unités de S.T.H.
Mitose dans une cellule claire

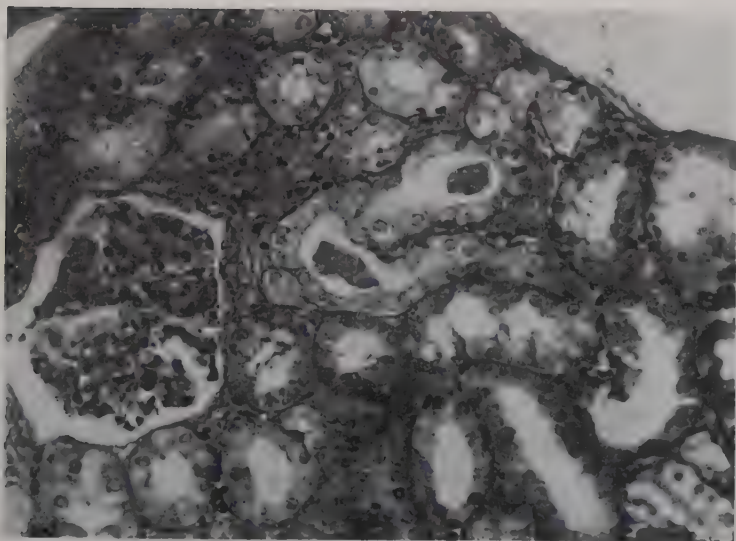


FIGURE 38
Rein : Cobaye après 350 unités de S.T.H.
Migrations de cellules claires

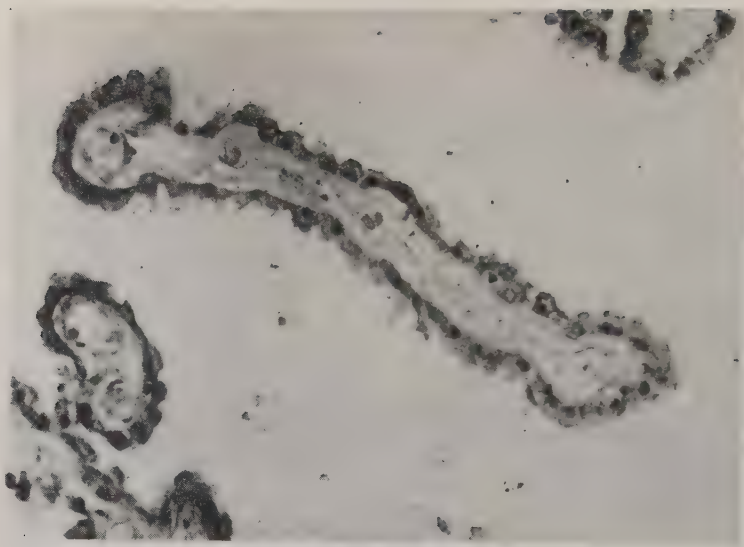


FIGURE 39
Tumeur des plexus ventriculaires latéraux (Homme)
Faible grossissement

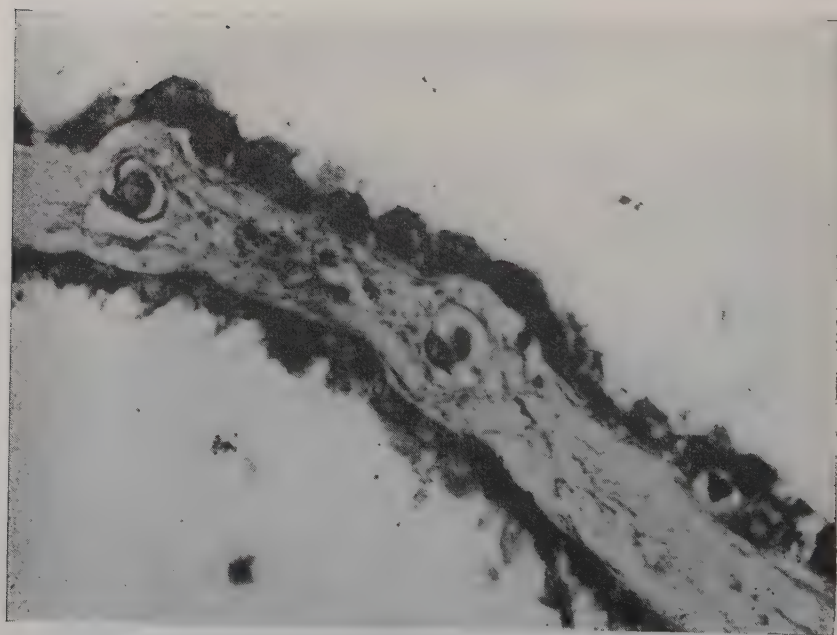


FIGURE 40
Tumeur des plexus ventriculaires latéraux (Homme) : Trois cellules
claires dont une en position intra-épithéliale et une au centre
binucléée. Imprégnation argentique. (Cliché *Biologie Médicale*).

II. — DANS LES PLEXUS CHOROIDES ET L'ÉPENDYME.

Des raisons théoriques tirées de notre étude critique du problème des cellules claires, autant que l'orientation neuro-anatomique de l'activité du laboratoire de Pathologie Générale devaient naturellement nous inciter à rechercher la présence de cellules claires dans certains points du système nerveux central.

Notre attention s'est portée en premier lieu sur les plexus choroïdes qui paraissaient un matériel de choix, puisque nous envisagions comme hypothèse de travail la nature neuro-hormonale et l'origine neurogène des éléments du système de Feyrter. S'il pouvait être établi qu'on peut observer ces derniers parmi les cellules qui bordent les villosités choroïdiennes, un argument de valeur serait acquis en faveur de cette double opinion.

Nous avons pu réunir non seulement cinq plexus normaux, mais encore cinq cas de papillomes ou d'épendymomes dont nous comptons présenter une étude détaillée au prochain congrès d'Histopathologie nerveuse de Londres.

Nous ne donnerons pas ici une description poussée de ce matériel, mais nous indiquerons que dans les plexus normaux nous avons exceptionnellement observé la présence d'éléments du type cellules claires. Par contre, nous retiendrons comme présentant un intérêt particulier pour nos recherches des tumeurs dont l'une intéresse les deux plexus des ventricules latéraux et n'a pas d'histoire clinique connue, les autres étant des pièces opératoires provenant du service du Professeur agrégé GROS.

1° Tumeur bilatérale des plexus ventriculaires latéraux.

Chaque ventricule contenait dans sa cavité une petite masse libre de forme ovale, discrètement granuleuse, d'un gris jaunâtre, de consistance rénitente. La surface de

section montrait sur l'une des masses un aspect vaguement lobulé et kystique avec des reflets réfringents, sur l'autre l'aspect était celui d'une masse charnue, découpée en lobules par des travées conjonctives.

Bien que les conditions d'étude histologique de cette pièce n'aient pas été optima, nous croyons devoir produire nos résultats qui indiquent :

a) Dans certaines villosités relativement intactes, la présence de cellules répondant à la désignation de cellules claires de Feyrter. Les figures 39 et 40 montrent trois de ces cellules dont l'une occupe une situation intra-épithéliale alors que les deux autres se trouvent dans l'axe conjonctif (l'une d'elles est binuclée). Il s'agit d'une préparation argentique et l'image indique nettement l'absence d'imprégnation de ces cellules.

b) La présence de formations réticulées à larges mailles dans l'intérieur desquelles on reconnaît des noyaux d'aspect névroglique ; en de nombreux points les espaces circonscrits par le réticulum sont occupés par des formations qui sont des noyaux de polynuclaires.

c) Les vaisseaux de calibre assez grand ont des parois épaissies, les plus ténus sont souvent le siège de transformations angiolithiques, pas de vascularite leucocytaire, présence de nombreux amas plus ou moins denses de substance calcaire en dehors des éléments psammomateux.

d) Présence de lamelles d'apparence épithélioïde délimitant des logettes de dimensions variables qui donnent l'impression, assez souvent, d'avoir renfermé des cristaux spiculés éliminés au cours des manipulations ; des cavités d'aspect pseudo-kystique montrant dans leur voisinage (et parfois dans une zone de transition entre le pseudo-kyste et une partie à structure gliomateuse réticulée) de gros éléments spumeux remplis de granulations fines, argyrophiles, régulièrement réparties, avec un noyau très altérés, qui paraissent des cellules dégénérées donnant naissance par leur désintégration aux formations kystiques (Fig 41 et 42).

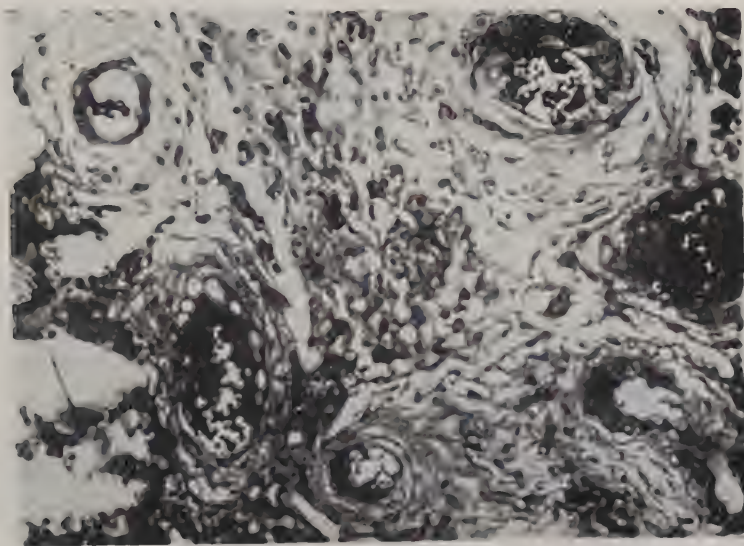


FIGURE 41
Tumeur des plexus choroides. Modifications des parois vasculaires

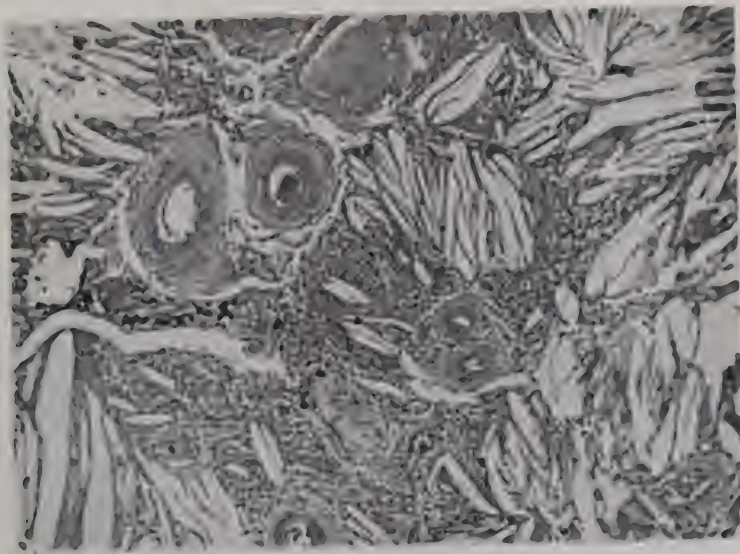


FIGURE 42
Tumeur des plexus
Aspect de cholestéatome avec cristaux spéculés

Nous sommes donc en présence de deux faits positifs dont les relations doivent être discutées. Sans aucun doute, nous pouvons affirmer l'existence dans les plexus choroïdes de cellules claires en situation intra et extra épithéliale. Il ne nous a pas été possible de surprendre le passage de l'une à l'autre de ces étapes, mais il y a toutes raisons d'admettre sa réalité.

Il n'est pas davantage contestable que nous trouvons ici en présence d'un cholestéatome, tumeur d'observation assez commune, mais qui ne semble pas avoir été souvent notée avec un siège choroïdien. Nous ne pouvons certes pas considérer comme acquis qu'il y a entre les deux aspects que nous donnons une filiation indiscutable. Cependant, nous avons l'impression qu'elle peut être tenue pour vraisemblable par l'intermédiaire d'une évolution dont nous avons enregistré ailleurs des exemples plus évidents ; nous verrons (notamment à propos des craniopharyngiomes ou de certaines tumeurs dites mixtes) se former des poches kystiques manifestement dérivées de la désintégration de cellules réticulées xanthomateuses ou de grosses cellules individualisées semblables à celles que nous observons ici à la périphérie de certaines cavités et qui dérivent de cellules claires.

2° Ependymome de la région occipitale.

Les préparations de cette tumeur montrent un épithélium épendymaire proliféré qui se présente sur une assez grande étendue sur un mode pluri-stratifié. En quelques points la prolifération pénètre dans le parenchyme nerveux sous-jacent et prend l'aspect de masses d'apparence cylindroïde. On note en outre le type clair que prennent fréquemment les cellules. On n'observe pas d'aspect témoignant d'une évolution épidermoïde franche (Fig. 43, 44 et 45).

Des lambeaux d'épendyme pluri-stratifié montrent, à côté d'éléments cylindro-cubiques encore faciles à reconnaître, des cellules claires tout à fait nettes.

3° *Ependymoblastome.*

Il s'agit d'une tumeur récidivée dont certains aspects auraient pu en imposer, à cause du caractère clair des cellules, pour un oligodendrogliome. Un caractère assez remarquable est l'importance des calcifications qui s'observaient dans la tumeur initiale et qui se doublent, dans la récidive, d'importantes transformations ostéoides. Cette ossification n'apparaît pas ici due à un processus comparable à celui que nous avons observé dans certains craniopharyngiomes ; elle paraît résulter d'une transformation directe du tissu conjonctivo-vasculaire.

4° *Papillome du plexus du 4me ventricule.*

L'aspect des villosités est tout à fait caractéristique et dispense de tout commentaire. On reconnaît la présence de cellules de type clair (Fig. 46).

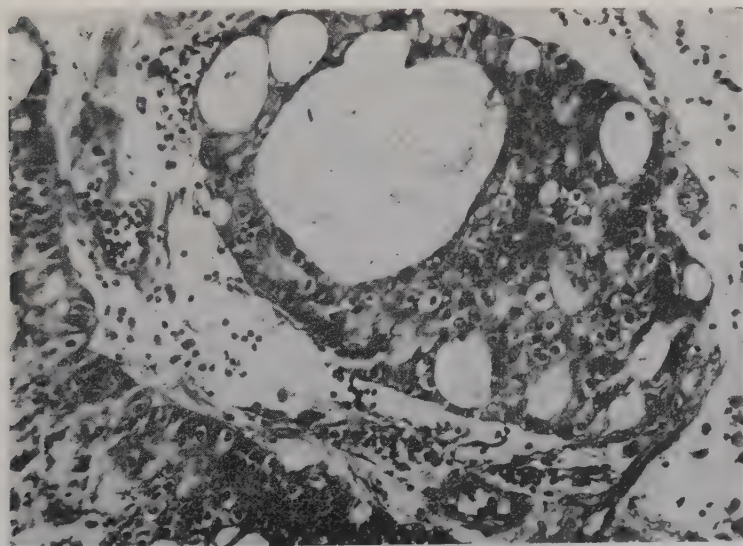


FIGURE 43
Ependymome de la région occipitale

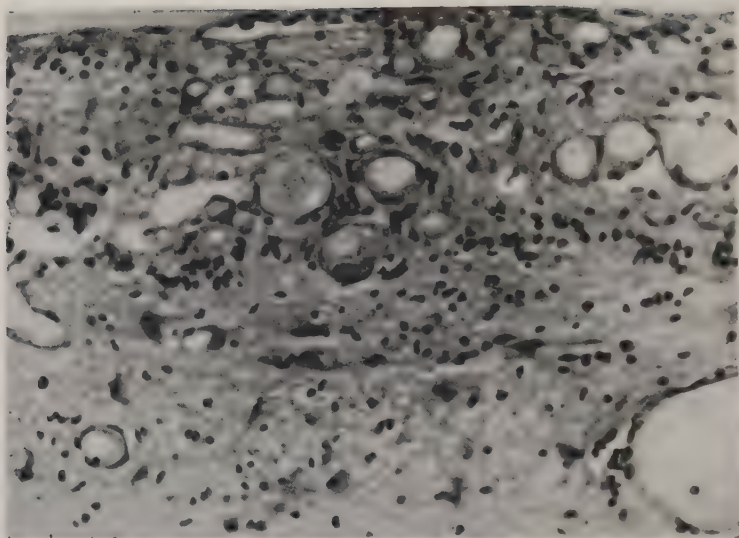


FIGURE 41
Ependymome de la région occipitale au fort grossissement

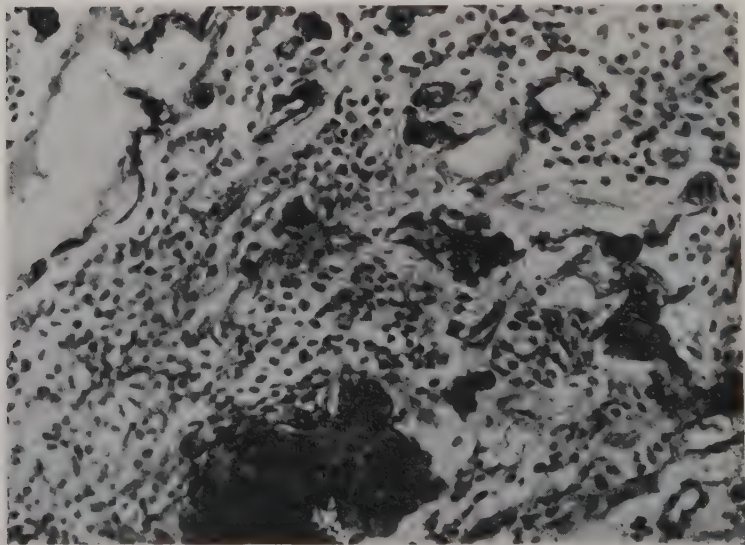


FIGURE 45
Transformations ostéoides dans un épendymoblastome

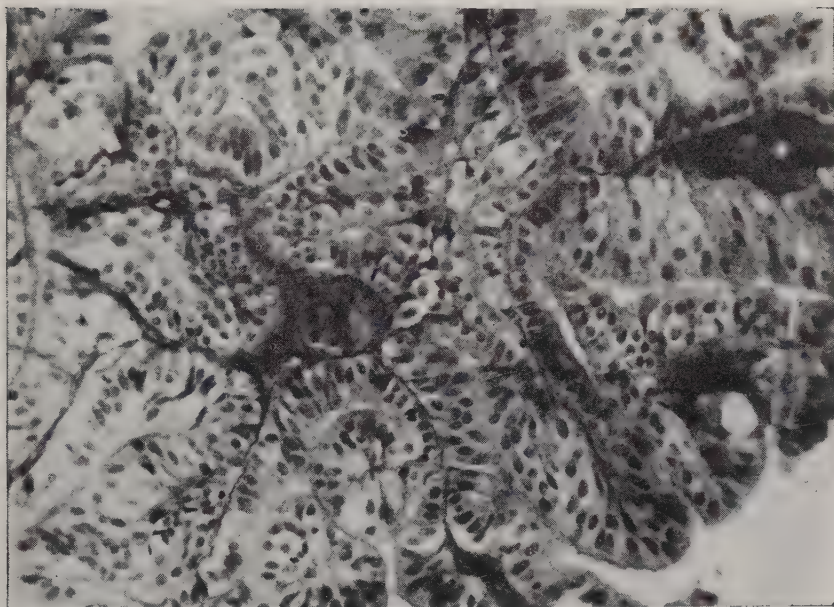


FIGURE 46
Papillome du plexus du 4^{me} Ventricule (Homme)
Abondance des cellules claires
(Cliché *Biologie Médicale*).

5° Ependymome de la queue de cheval.

Il s'agit ici d'une tumeur complexe, difficile à classer et que nous rangerions volontiers dans le groupe des tumeurs mixtes du canal rachidien dont FRENCH et PEYTON (*Arch. Neur. and Psych.*, 47, N° 5, 737, 1942), ont fait une étude spéciale. A côté de quelques aspects qui peuvent légitimer le diagnostic opératoire d'épendymome, on observe une multiplicité de vaisseaux sanguins de types divers qui donnent à certaines zones l'apparence d'un cavernome. Autour de ces vaisseaux se voit un tissu d'aspect réticulé qui évoque tantôt le neurinome réticulé, tantôt le tissu adamantinoïde des craniopharyngiomes. Les rapports qui s'établissent entre ce tissu et les vaisseaux sont tout à fait singuliers. Certains vaisseaux n'ont qu'une paroi épithéliale. D'autres sont

au contraire pourvus d'une épaisse paroi ; entre ces deux types se situe un certain nombre de vaisseaux dont la paroi endothéliale (ou endothéliforme, car dans certains cas la cavité vasculaire paraît simplement creusée dans le tissu réticulé) est entourée d'une couronne de cellules spumeuses acidophiles, allongées et aplaties. Il s'agit là d'éléments qui résultent manifestement de transformations progressives du tissu réticulé qu'on peut suivre pas à pas sur les préparations.

Les mailles, qui paraissent optiquement vides, au noyau près, se chargent de granulations acidophiles (que leur coloration bleue par le Luxol Fast Blue autorise à considérer comme de nature phospholipidique) et aboutissent à l'aspect spumeux particulièrement net. En même temps que se produit ce processus, on voit s'épaissir autour de la cavité vasculaire, au-delà des éléments spumeux qui la bordent, des lamelles de tissu très violemment acidophile à l'hémalun-érythrosine-safran ; à l'intérieur de cette couronne péri-vasculaire on peut parfois reconnaître un élément spumeux absorbé.

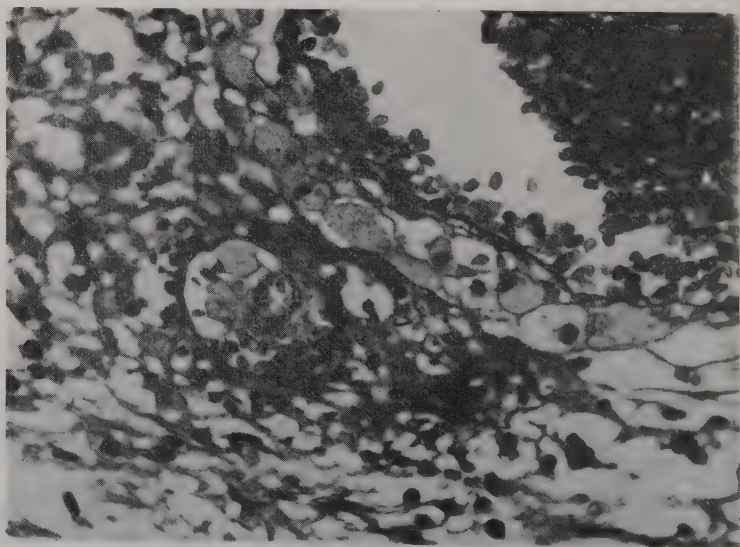


FIGURE 47
Ependymome de la queue de cheval

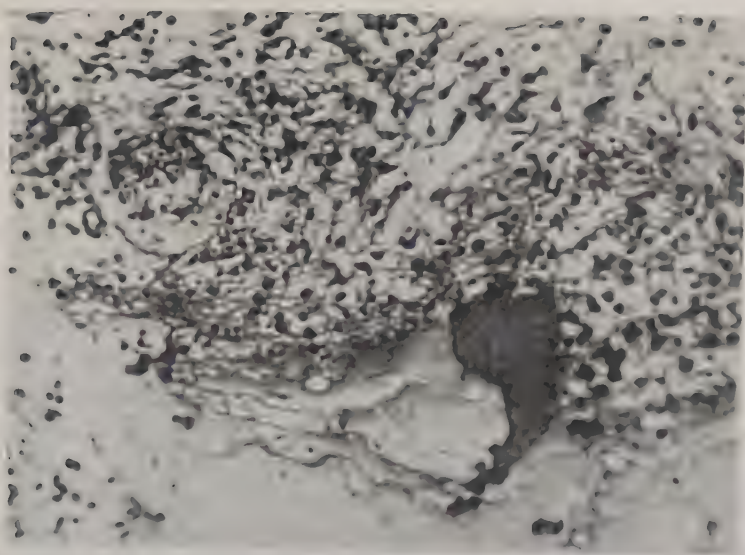


FIGURE 48
Ependymome de la queue de cheval

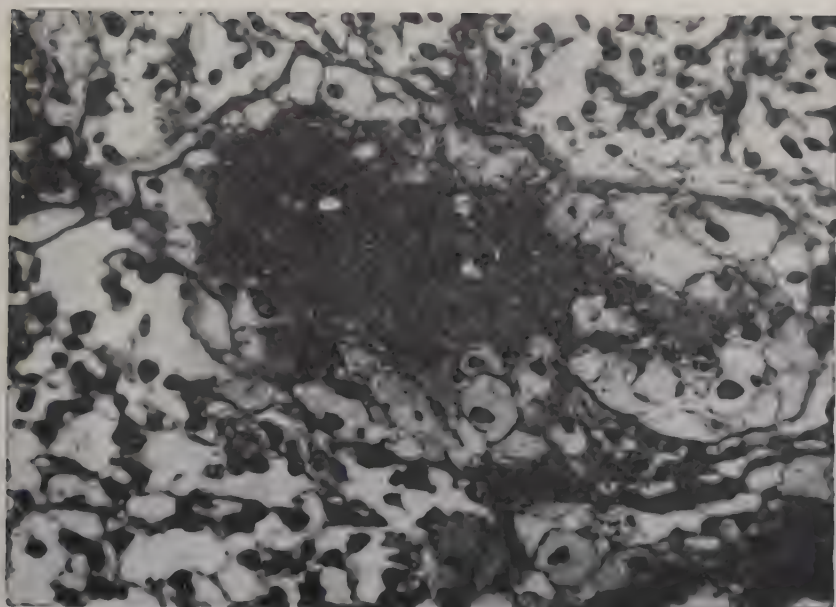


FIGURE 49
Ependymome de la queue de cheval
Cavité vasculaire entourée d'éléments granuleux
(Cliché *Biologie Médicale*).

Nous n'avons pu observer ici avec la même netteté que présentait dans les craniopharyngiomes l'édification de tissu musculaire lisse aux dépens de cellules paramalpighiennes, la transformation graduelle des cellules spumeuses en cellules de la musculature vasculaire. Les cellules spumeuses ont, en d'autres points, une évolution vers la lyse et la production de cavités pseudo-kystiques (Fig. 47, 48 et 49).

Nous croyons devoir signaler ici une observation faite dans une pièce de thyroïdectomie qui fera dans un prochain chapitre l'objet d'une description détaillée. Cette observation concerne une artère de moyen calibre à peu près complètement obstruée par un caillot organisé. En regard de l'obstacle, la paroi vasculaire présente un aspect singulier de la musculature où l'on peut aisément reconnaître des aspects offrant d'évidentes analogies avec les cellules du système de Feyrter. Des coupes en série montrent que le type clair est réalisé nettement au-delà des limites du thrombus. S'il est difficile, et d'ailleurs inopportun ici, d'interpréter de telles altérations, il est intéressant de les rapprocher des images vasculaires de la pièce précédente. La juxtaposition de tels faits souligne la parenté de la fibre musculaire lisse et de la cellule claire.

III. — DANS LA PROSTATE.

Nous serons très bref sur ce sujet, bien étudié déjà par FEYRTER et son élève PRETL. Sur 11 adénomes prostatiques que le Professeur TRUC a bien voulu nous confier, nous avons pu nous rendre compte du bien-fondé de la description de ces auteurs. Les cellules claires sont, en effet, en très petit nombre dans ces tumeurs bénignes et demandent une recherche longtemps poursuivie. Il nous a été possible de vérifier, par contre, dans un cas, que le carcinome prostatique est, comme les auteurs germaniques l'affirment, riche en cellules claires.

IV. — DANS LE PLACENTA.

11 placentas nous ont très aimablement été envoyés par les Professeurs ROUX et CADERAS DE KERLAU. Nous avons eu la possibilité d'étudier, en outre, deux placentas de cobaye au voisinage du terme. Il était évidemment assez naturel d'établir un rapprochement entre l'objet de nos études et la structure des villosités placentaires, puisque on a affaire, avec les cellules de Langhans, à des éléments qui ne sont pas sans analogie morphologique avec les cellules claires. D'autre part, le cyto-trophoblaste est classiquement considéré comme donnant naissance au syncytio-trophoblaste et, si l'on en croit certains auteurs, il édifierait aussi le tissu conjonctif de la villosité. Autant de raisons qui devaient nous inciter à étudier ce matériel. Nous ne pouvons ici nous engager dans une analyse de nos résultats et nous considérerions comme prématuré d'apporter des conclusions définitives sur la légitimité d'une assimilation de certains éléments clairs au système décrit par FEYRTER. Nous indiquons seulement que nous sommes frappé de la ressemblance

très nette que présente le syncytio-trophoblaste, chez le cobaye en particulier, avec certaines formes particulières du système des cellules claires et notamment la variété sombre à noyau moucheté vue dans la thyroïde. Nous avons pu également nous assurer que les éléments clairs ne peuvent pas être assimilés aux lamprocytes de SKORPIL, car ils ne prennent pas les colorants du glycogène et ne se teintent pas en particulier par le Mac Manus, même après fixation au liquide de Carnoy. On peut voir aussi sur certains points, parmi les éléments du syncytio-trophoblaste, se détacher des cellules claires, parfois en voie de division amitotique, qui offrent une singulière analogie avec les cellules parafolliculaires de la variété claire.

On pourrait d'ailleurs constater dans les figures du travail de WISLOCKI et coll. des images du même type. Nous signalons ces résultats sans autres commentaires, nous réservant dans les développements ultérieurs de tirer quelques enseignements de ces analogies morphologiques à l'appui d'hypothèses physiologiques.

TROISIEME PARTIE

ESSAI D'INTERPRÉTATION PERSONNELLE

L'ensemble des documents dont nous venons de fournir un exposé analytique et des données que nous avons pu recueillir dans la littérature va nous permettre de tenter une synthèse personnelle.

Nous voudrions indiquer au seuil de cet aperçu que, s'il comporte quelques traits originaux, il ne modifie guère, au fond, le point de vue d'ensemble énoncé par FEYRTER, à qui revient l'indéniable mérite d'avoir introduit la notion d'un système endocrinien périphérique diffus.

La présentation de cette étude synthétique précisera notre position sur l'origine, les aspects morphologiques, le rôle fonctionnel et la pathologie du système tels qu'ils nous paraissent pouvoir être établis avec une certaine vraisemblance.

Cette troisième partie comportera donc deux grands chapitres :

CHAPITRE PREMIER : LE SYSTEME DES CELLULES CLAIRES : CONCEPTION D'ENSEMBLE

CHAPITRE II : PATHOLOGIE DU SYSTEME DES CELLULES CLAIRES

CHAPITRE PREMIER

LE SYSTÈME DES CELLULES CLAIRES : CONCEPTION D'ENSEMBLE

I. — HISTOGENÈSE DES CELLULES CLAIRES.

Nous avons indiqué dans notre première partie les divergences d'opinion touchant l'origine des cellules claires. Peut-être conviendrait-il de souligner que les avis sont la plupart du temps formulés pour un aspect fragmentaire du vaste ensemble de formations rassemblées par FEYRTER en un système fonctionnel unitaire. En sorte que l'on peut estimer que le problème de l'histogénèse du système suppose que l'on a résolu la question de l'existence réelle d'un tel appareil à la fois un et multiple.

Or, nous avons cru discerner dans les critiques de PATZELT sur les réserves qu'impose le terme d'organe, appliqué à des éléments épars, sans cohésion anatomique, que la notion du système englobant tant de secteurs par surcroît cytologiquement assez divers, devrait à plus forte raison être justifiée. Peut-être même, sans que jamais nous ayons trouvé affirmée cette opinion, faut-il voir dans cette insuffisance ou cette absence de justification la vraie raison de la désaffection qui se manifeste à l'égard de travaux dignes d'un meilleur sort. De toute façon, il importe de légitimer la liaison établie par FEYRTER entre des éléments au premier abord très disparates.

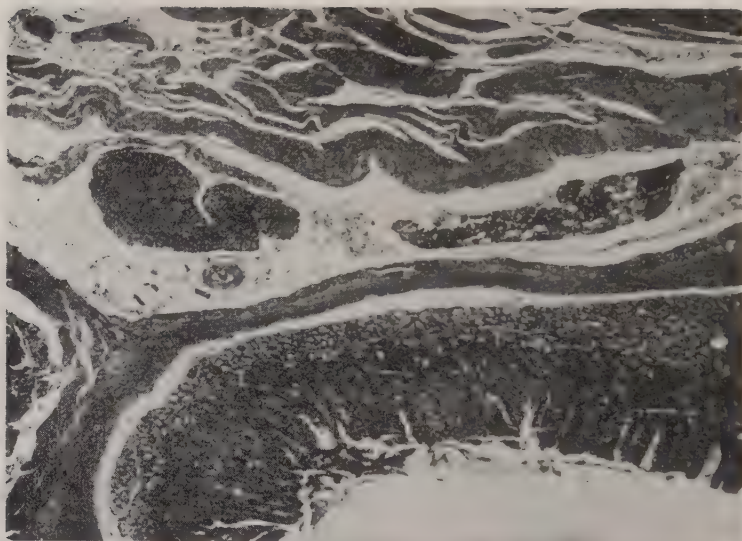


FIGURE 50
Formation réticulée de la région pyloro-duodénale
(Cobaye 350 u. de S.T.H.). Faible grossissement

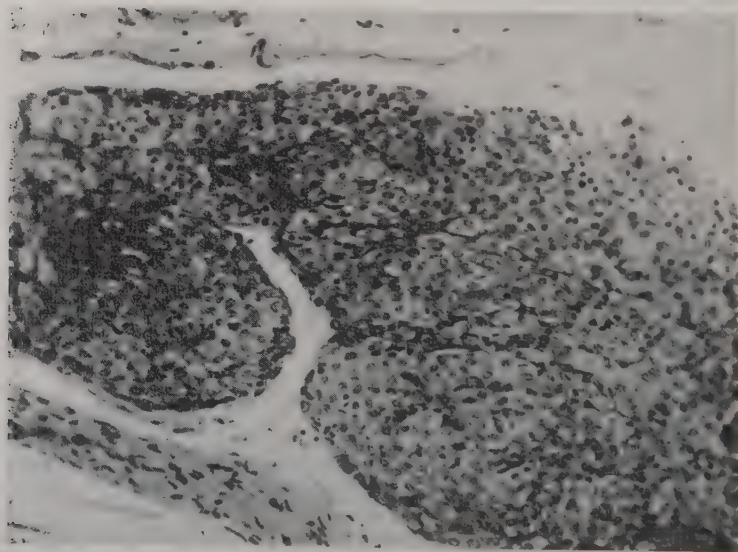


Figure 50 bis
Formation réticulée de la région pyloro-duodénale
Cobaye 350 u. de S.T.H.

Nous croyons apporter, à cet égard, un argument qui force la conviction, en rappelant les résultats de notre expérience relative à l'action de la S. T. H. Cette expérimentation était destinée à obtenir une augmentation des cellules claires pancréatiques. Or, non seulement le résultat recherché a été acquis, mais encore nous avons enregistré une prolifération de la plupart des éléments que FEYRTER, au cours de la progression de ses travaux, a été amené à intégrer dans le système des cellules claires ou que d'autres auteurs, dans des recherches de contrôle, ont été appelés à signaler. *Il n'est pas jusqu'à certains constituants des gonades*, dont nous n'avons pas fait état dans nos descriptions, *jusqu'à certains éléments gastro-intestinaux* qui n'aient subi une hyperplasie comme les cellules claires *pancréatiques, thyroïdiennes et rénales* que nous avons plus spécialement retenues. Dans la musculature de la région pyloro-duodénale de l'animal ayant reçu la plus forte dose (350 unités Evans) de S. T. H., nous avons découvert une formation réticulée inhabituelle, que nous n'avions pour notre compte jamais observée, et qui apparaissait assez nettement osmiophile avec la technique de CHAMPY-COUJARD. Nous l'assimilerions volontiers à un neurinome réticulé, mais cette constatation, unique au cours de nos recherches, ne nous permet pas de tirer une conclusion ferme quant à sa nature réelle. (Fig. 50). De même, les formations ganglionnaires des plexus d'AUERBACH et de MEISSNER étaient-elles plus nombreuses et plus apparentes à coup sûr chez ce même cobaye que chez les témoins.

Nous sommes, par conséquent, autorisé à considérer, en dehors des enseignements que suggèrent ces résultats dans l'ordre de la valeur physiologique et qui trouveront leur place plus loin, *que les retentissements anatomiques suscités expérimentalement dans de multiples points de l'organisme, sur des éléments ayant rang dans le cadre tracé par FEYRTER justifient de manière suffisante la réunion de l'ensemble en un système.*

Ceci acquis, peut-on assigner à ce système une origine univoque pour tous ses constituants actuellement dénombrés ? L'idée est séduisante mais se heurte à une série de

difficultés. Nous avons vu FEYRTER soutenir la provenance endodermique du système au nom des notions embryologiques applicables à l'histogénèse des organes où avaient été décelées les premières cellules claires. MASSON, pour des raisons identiques, avait conclu dans le même sens, pour les cellules entérochromaffines. Mais il devenait difficile, en vertu du même raisonnement, d'assigner la même origine aux éléments clairs de la glande mammaire ou à celles du rein. Fallait-il, à l'exemple de ce qu'avait fait CAJAL dans un autre domaine, admettre pour les diverses variétés topographiques des cellules claires autant de diversité génétique que pour les différents organes où on constate leur présence ? Nous posons cette question, avec une certaine répugnance à y répondre par l'affirmative et, après avoir fait état des conceptions neurogènes (neurentoderme de MASSON, théorie de SUNDER-PLASMANN, de BUCHNER et FROHLICH), nous laissons se fixer nos préférences sur une hypothèse évoquée par SUNDER-PLASMANN, à l'instigation de BECHER, et à laquelle nous avons été conduit nous-même par un cheminement différent : *le rôle de la crête neurale dans l'histogénèse des cellules claires*. Nous ne reviendrons pas sur ces divers points exposés dans notre première partie, chapitre II, et nous nous bornerons à rappeler ici que notre hypothèse de travail englobait deux éléments : l'un génétique, l'autre physiologique et se trouvait être une hypothèse neuro-hormonale. Le premier, qui nous intéresse seul ici, voyait dans la plasticité des éléments une des justifications essentielles de l'origine neurogène et plus précisément mésectodermique (au sens de Miss PLATTJ ou ectomésenchymateuse (suivant la terminologie d'HOERSTADIUS) du système de FEYRTER.

Il nous semble que notre contribution de fait à cet aspect du problème apporte son appoint, sinon à l'origine dans la crête neurale des éléments du système, du moins à coup sûr à l'origine neurogène. Quel sens différent pourrait avoir la démonstration de cellules claires dans les villosités des plexus choroïdes, telles que l'apportent nos figures 39-40 ? Mais la pièce d'où nous avons obtenu cette image est, en

réalité, un choléstéatome du plexus, comme le montre la figure et ceci représente une vérification nouvelle de la plasticité morphogénétique de certains éléments de néoformations plexulaires, sur laquelle BOUDET et CLUNET avaient justement insisté en rapportant des exemples simulant par leur aspect polykystique le goître colloïde, ailleurs du tissu muqueux ou l'état spongioïde des adamantinomes, parfois l'aspect gliomateux (noyaux arrondis au milieu d'un fin réticulum fibrillaire), d'autre fois, enfin, prenant le type malpighien avec éventuellement formation de globes épidermiques. Nous avons observé dans nos tumeurs des plexus ou de l'épendyme la plupart de ces aspects. Nous pensons que le choléstéatome, dont nous produisons un des rares exemples connus (ASKANAZY, BORDET et CORNIL cités par N. ZAND), procède aussi d'une transformation, d'une métaplasie des éléments du plexus et non pas d'une inclusion dans le plexus d'éléments ectodermiques d'origine extra-neurale. Cette dernière conception avait été émise par BOUDET et CLUNET justement parce que ces auteurs ne connaissaient pas d'exemple de choléstéatome plexulaire. Nous pensons que la théorie des hétérotopies devra être révisée à la lumière des connaissances acquises sur les éléments dérivés de la crête neurale. Nous reviendrons sur ce fait à propos de la Pathologie du système, telle que nous pensons pouvoir la représenter actuellement. Prenant exemple sur MASSON qui, à l'occasion des tumeurs dysgénétiques du rein, voyait dans les multiples potentialités évolutives des éléments du blastème rénal une indication à soupçonner la crête ganglionnaire de donner naissance à ce blastème, nous nous contenterons de faire la remarque suivante : puisque nous sommes appelé à constater aussi les multiples potentialités évolutives d'éléments qui se rattachent au système des cellules claires (ce qui est le cas, par exemple, pour nos craniopharyngiomes, pour nos tumeurs épendymo-choroïdiennes, etc . .) et, en ce qui concerne ces dernières tumeurs au moins, puisqu'il s'agit de cellules d'origine indiscutablement nerveuses, il est logique

de tenir ces éléments pour *des cellules ectomésenchymateuses*. Ces cellules gardent leur nature ectodermique (qui leur confère des propriétés intermédiaires à la cellule nerveuse originelle, qui formera le tube neural, et à l'épiderme) et prennent par induction des caractères mésenchymateux. Ces propriétés et ces caractères peuvent s'extérioriser simultanément ou isolément, d'une manière variable, au gré des circonstances.

Ceci nous paraît rendre compte, d'une manière satisfaisante pour l'esprit, de la prépondérance d'évolutions anatomiques de ce genre dans des régions et des organes qui se trouvent précisément être ceux où la Biologie générale nous révèle l'intervention d'éléments émigrés de la crête neurale (dérivés branchiaux, glandes salivaires, reins). De même s'explique aisément la présence, fréquemment observée, de cellules claires dans les tumeurs des centres nerveux ayant leur origine dans des éléments évolutivement proches de la cellule germinale originelle (GLOBUS), étant entendu que les oligodendrocytes ne sont pas admis dans la catégorie de cellules claires visées ici.

Pour conclure, nous formulerons l'opinion qu'il convient d'admettre comme ayant la valeur d'un fait incantable l'existence d'un système des cellules claires affirmé par FEYRTER. Quant à sa genèse nous serions plutôt enclin à nous rallier à la conception neurogène, avec cette singularité que nous rattacherions à la crête neurale, à l'ectomésenchyme, l'origine des éléments constitutants du système.

II. — MORPHOLOGIE GÉNÉRALE DES CELLULES CLAIRES.

Si la réalité d'un système ainsi conçu paraît acquise, nous concevons fort bien, pour les éprouver personnellement, les préventions qu'on peut ressentir à l'égard du vocable « Cellules Claires ». Sans doute rend-il compte d'un caractère assez répandu parmi les éléments du système de FEYRTER. Mais celui-ci peut-il être désigné en se basant sur l'aspect d'une seule partie de ses constituants ? Outre que certains éléments qui n'y ont point place peuvent avoir un cytoplasme optiquement vide (comme par exemple les cellules dégénérées), on se trouve gêné, en conservant le mot « cellules claires », lorsqu'il faut mentionner des éléments du système dont le cytoplasme fortement acidophile s'accommode mal d'un pareil qualificatif.

C'est le cas, par exemple, des cellules oxyphiles à noyaux mouchetés qui font saillie sur la paroi des follicules thyroïdiens. ALTMANN, dans ces conditions, et nous-même au cours de ce travail, avons été amenés à parler de « variantes sombres des cellules claires », ce qui crée une impression aussi fâcheuse que « l'icterus sine ictero » ou la « forme insomnique de l'encéphalite léthargique ». Qui plus est, le caractère « clair » est très relatif, puisque la même cellule, à peu près identique à ses voisines avec l'hémateïne-éosine, peut apparaître nettement plus pâle au trichrome de Masson, pour devenir considérablement plus sombre avec les techniques argentiques.

Le nom de « *cellules paracrines* », également avancé par FEYRTER et adopté avec moins de réticence par WATZKA comme par PATZELT, n'est cependant pas à l'abri de toute critique. Nos connaissances sur le rôle de ce système ne sont pas encore assez précises pour qu'on puisse le caractériser par

sa fonction. Par contre, nous pensons qu'on pourrait le définir assez commodément en mettant l'accent sur la plasticité de ses cellules, qui sont capables d'évoluer aussi bien dans le sens conjonctif qu'épithélial, ainsi que sur la topographie particulière de ses éléments en marge de l'épithélium d'où ils sont sortis. Nous proposons donc le terme de *système polyodo-paraépithélial* ($\pi\omicron\upsilon\omicron\sigma$ = beaucoup ; $\sigma\delta\omicron\sigma$ = route) qui a du moins le mérite, sans préjuger l'origine ou le rôle, de rappeler deux caractéristiques fondamentales et communes à toutes les cellules du système. Tout naturellement, ces dernières prennent le nom de polyodocytes et c'est d'eux que nous nous occuperons d'abord en tentant le regroupement de toutes les notions fragmentaires acquises au cours de l'étude des différents secteurs du système.

1^o Le polyodocyte :

Cet élément de base ne se présente pas avec une morphologie invariable, mais sous trois aspects essentiels répondant à des stades évolutifs différents. Nous distinguerons :

a) le *pré-polyodocyte* qui est caractérisé par sa taille moins importante, par la coloration acidophile intense de son cytoplasme, par son noyau ovalaire pourvu de blocs de chromatine ou de nucléoles très apparents. C'est une cellule d'allure « sombre » qui paraît correspondre au type évolutif initial. Il n'est jamais isolé, mais forme avec ses semblables des groupes plus ou moins importants dans lesquels les limites cellulaires peuvent s'estomper, ce qui confère à l'ensemble un aspect syncytial. Parfois, ils s'ordonnent au contraire, en mosaïque autour de lacunes sanguines ou dégénératives dont ils forment la berge. C'est la disposition pseudo-glomérique que nous avons eu l'occasion de rencontrer à diverses reprises. Le pré-polyodocyte est une cellule active qui se reproduit par amitose.

b) le *polyodocyte vrai* répond véritablement à la définition de « cellule claire ». De grande taille, arrondi, son cytoplasme est, en effet, teinté en rose pâle par l'éosine et peu gra-

nuleux, ou, souvent même, presque optiquement vide avec quelques discrètes fibrilles. Le noyau est gros, arrondi, la chromatine y est plus homogène, sauf dans les formes tumorales où l'on retrouve mottes chromatinienne et nucléoles saillants. Si le pré-polyodocyte va toujours en compagnie, le polyodocyte, lui, aime la solitude. On ne le découvre jamais associé qu'à trois ou quatre éléments identiques en un « nid » ou « cluster » et il est très souvent isolé. Il semble dériver du pré-polyodocyte et montre, à l'inverse de celui-ci, des figures de mitose.

2° Evolution du polyodocyte :

Il est toujours, initialement, inclus dans un épithélium cubique ou cylindrique, enclavé entre deux cellules banales, à leur base. Il n'atteint pratiquement jamais la lumière du canal ou du follicule limité par cet épithélium. En position intra-épithéliale, il existe le plus souvent sous forme de polyodocyte vrai. La taille importante de cet élément entraîne la compression, le refoulement en parenthèse des deux cellules épithéliales voisines. Ce polyodocyte va faire progressivement saillie vers l'extérieur hors de l'alignement épithélial, s'en dégager peu à peu, tandis que les cellules au contact vont combler l'espace laissé vide par la migration du polyodocyte. De sorte qu'il n'y a pas dans la paroi épithéliale de solution de continuité mettant en communication la lumière et les espaces conjonctifs para-épithéliaux. Le polyodocyte, après un stade en raquette dont le manche est encore intra-épithélial, alors que le corps est complètement sorti, se retrouve absolument désenclavé, comme posé sur la paroi qu'il vient de quitter par une face un peu aplatie, ce qui lui donne un aspect en soleil couchant. Il s'éloigne peu à peu dans l'espace para-épithélial où il va former des nids avec quelques autres polyodocytes. Dans certains cas, sous l'influence certaine d'une stimulation hormonale et peut-être sous celle d'autres facteurs, la sortie de la paroi se fait sous

forme de pré-polyodocytes. On voit dans l'épithélium apparaître des éléments à noyaux mouchetés qui, en se multipliant, boursouflent la paroi épithéliale. Celle-ci est bientôt affligée d'une véritable verrue à large base d'implantation qui fait fortement saillie dans l'espace para-épithélial. Ce bourgeon finit par se détacher complètement. Il n'est pas impossible que ce mode d'évolution corresponde à un processus d'urgence. Les pré-polyodocytes pourraient se reproduire par amitose à partir d'un polyodocyte vrai initial contenu dans la paroi. Mais nous n'avons jamais vu d'image formelle justifiant ce point de vue. Quoiqu'il en soit, les bourgeons pré-polyodocytaires détachés donnent naissance à des polyodocytes vrais montrant des figures de mitose. Ces derniers se gonflent, augmentent leur taille, prennent un aspect très granuleux et deviennent des polyodocytes mutants. Ceux-ci peuvent évoluer sans dégénérescence nucléaire, par étirement, vers le fibrocyte, ou bien, avec pycnose, vers la cytolyse et la libération dans l'ambiance conjonctive de leurs constituants. Il peut en résulter des plages nécrotiques, mais, le plus souvent, l'agglomération de ces débris cytoplasmiques aboutit à la formation d'une véritable substance fondamentale plus ou moins hyaline. La conjonction fréquente de ces deux types évolutifs du polyodocyte mutant crée de véritables formations myxomateuses. Nous avons montré que, dans certaines conditions pathologiques, cette évolution dans le sens conjonctif se faisait même vers des structures musculaires, cartilagineuses, osseuses et peut-être même angioformatrices. Il faut noter aussi, dans ces cas, que le remaniement du polyodocyte mutant peut donner naissance à des structures épidermoïdes (craniopharyngiomes, tumeurs mixtes thyroïdiennes), précédant de peu la cytolyse, cette dernière éventualité laissant après elle des plages d'aspect réticulé.

3^o Affinités tinctoriales du polyodocyte :

a) Quel que soit son stade évolutif, le polyodocyte est assez aisément reconnaissable avec *les techniques de coloration banales*. A l'hématéine-éosine, cette cellule est toujours:

oxyphile, mais avec une intensité variable, d'autant plus marquée qu'on se rapproche des éléments initiaux de la lignée. Le pré-polyodocyte est d'un rouge vif, les polyodocytes vrais et mutants rose pâle. Avec les trichromes de Masson, et surtout avec l'hémalum-érythrosine-safran, le polyodocyte vrai ressort beaucoup mieux, prenant l'aspect optiquement vide typique, alors qu'au bleu d'aniline il est à peine teinté de rose. Le pré-polyodocyte est dans ce dernier cas d'un bleu-mauve foncé.

b) *La technique à la thionine-tartrique* a été mise au point par FEYRTER et préconisée, comme nous l'avons vu, par HAMPERL comme critère de reconnaissance des « oncocytes ». Nous l'avons, bien entendu, appliquée à la plupart des pièces que nous avons étudiées. Le grand mérite de cette coloration, est à notre avis, de faire apparaître un cytoplasme dans les cellules qui semblent, avec les méthodes de routine, optiquement vides. On peut de la sorte prouver qu'il ne s'agit nullement d'éléments dégénérés à cytoplasme vacuolaire.

Pour intéressante que soit cette méthode, nous ne la tenons pas cependant pour indispensable, en règle générale, à l'identification des polyodocytes. Un point à noter cependant : le fait qu'HAMPERL ait insisté sur la métachromasie des « oncocytes » avec la thionine tartrique, alors que FEYRTER l'a utilisée essentiellement pour les « cellules claires » n'a rien de très surprenant. Il semble, en effet, que ces deux auteurs se sont adressés à deux stades différents du polyodocyte, le premier avait probablement en vue le pré-polyodocyte, le second le polyodocyte vrai. Nous reviendrons dans un instant sur ces équivalences.

c) Le problème sans aucun doute le plus complexe en matière d'affinité tinctoriale de ces éléments est celui de leur *argentaffectivité*. Nous avons déjà remarqué dans notre premier chapitre qu'il était étrange que tous les constituants du système ne se comportent pas de la même façon avec les techniques argentiques. Une présentation schématique facilite l'interprétation de ce fait.

1° *Thyroïde* : avec la méthode de CAJAL au nitrate d'argent réduit, NONIDÉZ fait apparaître dans le cytoplasme de certaines cellules de la paroi folliculaire des granulations argyrophiles. « Les cellules chargées de granulations s'isolent elles-mêmes de la paroi des follicules et forment des groupes distincts dans les espaces interfolliculaires. Ces granulations disparaissent lentement par un processus de dissolution dans le cytoplasme, durant lequel aucun signe dégénératif cellulaire ne se manifeste. ». LUDWIG, qui cependant rejette l'existence des cellules parafolliculaires, constate que les macrothyrocytes de ZECHEL contiennent des granulations argyrophiles abondantes. Mais il prévient dans son introduction qu'il n'a pour ses recherches « examiné que les macrothyrocytes situés entre les cellules épithéliales folliculaires disposées en couche unique » !

2° *Pancréas* : les cellules A possèdent des granulations qui « réduisent fortement l'argent, d'une manière homogène, dans tout le cytoplasme » (THÉRET). Le même auteur rappelle que les cellules B « ne réduisent pas l'argent bien que, dans certaines conditions, quelques grandes cellules B présentent un fin liseré à grains argentaffines ». Ces résultats s'entendent avec la technique GROS-SCHULTZE. Nous n'avons pu nous procurer le tout récent travail de FERNER sur le comportement avec cette même technique des cellules A (1954).

3° *Tractus digestif* : nous emprunterons à l'excellent travail de BROUSSY et BARRY les éléments de description de la « cellule entéro-chromo-argentaffine » ou « cellule de NICOLAS-KULTSCHITZKY ». Dans la forme habituelle « le noyau cellulaire, typiquement, est rond, vésiculeux, peu chromatien, sans nucléoles oxyphiles... Le cytoplasme est remarquablement clair ». Elle contient des grains argentaffines. « Il semble bien établi qu'ils (les grains) présentent des variations dans leur affinité pour les colorants ou l'argent ou dans leur comportement vis-à-vis des fixateurs et que ces processus de maturation (MASSON, KULL, TEHVER, CLARA, VIALLI et ERSFAMER, etc . . .) sont à mettre sur le compte soit

de leur développement ontogénique, soit de modifications secrétoires » (12). Mais, à côté de la forme typique, BROUSSY et BARRY signalent des cellules « épuisées », pauvres en granulations, des cellules « vides » qui en sont dépourvues, des « cellules argentaffines à noyau sombre, à grains peu décelables au milieu de formations vacuolaires ; il s'agit probablement *d'éléments sénescents* » (12) et aussi des cellules *acidophiles qui constituent une simple variété de cellules argentaffines et peut-être même un simple stade évolutif de celles-ci* ». (13)

Nous pourrions étendre nos citations et rappeler qu'en divers autres points du système polyodo-paraépithélial l'affinité pour l'argent a été rencontrée. Mais, outre que ces faits ont été cités chapitre I, l'étude à l'état physiologique de ces différents constituants, n'a pas été aussi fouillée que celle des cellules thyroïdiennes, pancréatiques ou digestives. Ces trois catégories sont néanmoins suffisantes pour démontrer que l'argentaffinité varie dans un même territoire de polyodocytes. Ces variations, comme les variations morphologiques et tinctoriales relevées dans notre étude descriptive du polyodocyte, témoignent simplement de stades évolutifs.

Si l'on recoupe ces différents ordres de constatations, il apparaît que c'est la « cellule claire » typique, c'est-à-dire *le polyodocyte vrai, qui s'avère, en règle générale, le plus fortement argentaffine*. Les stades qui le précèdent (pré-polyodocyte) le sont peu ou pas du tout, les stades qui le suivent (polyodocyte mutant) perdent plus ou moins rapidement cette propriété. Notons cependant que, dans l'organe à cellules claires du sein, l'argentaffinité n'apparaît qu'à l'état pathologique (VOGLER). De leur côté, SANDRITER et KLEIN ont pu chez le chien, le lapin et l'homme mettre en évidence deux variétés de cellules argyrophiles dans la thyroïde : des cellules « parafolliculaires » (au sens de NONIDÉZ) s'impré-

(12) Les passages soulignés l'ont été par nous.

(13) Les passages soulignés l'ont été par nous.

gnant aisément et des cellules « interstitielles » à granulations grossières.

Nous ne saurions mieux faire pour conclure que de laisser la parole à PATZELT :

« L'imprégnation argentique, dit-il, qui parmi ces cellules plus ou moins claires s'opère de manière très différente, repose sur des processus analogues à beaucoup de colorations également variables et indique une puissance de réduction grâce à laquelle certaines substances-ciment, traitées par le nitrate d'argent, présentent un brunissement déjà à l'état vivant ; divers composants de la cellule et les fibres, par contre, ne le présentent qu'après formation de l'aldéhyde formique utilisé comme traitement préalable et lui-même réducteur. Les nombreuses variations de l'exécution de ces réactions sont encore assez peu tirées au clair du point de vue chimique pour que l'on puisse en déduire une spécificité avec une sûreté suffisante, quoiqu'elles donnent des indices précieux ».

d) Nous ne dirons quelques mots sur le comportement du polyodocyte vis-à-vis de colorations histo-chimiques particulières. Il est acquis que les colorants des graisses neutres comme le Soudan III ne modifient en rien l'aspect optiquement vide des « cellules claires ». Nous avons nous-même vérifié le fait. Nous avons essayé également sans résultat apparent autre qu'une très discrète teinte lilas, à peine visible, du cytoplasme la méthode d'HOTCHKISS-MAC-MANUS qui, croyons-nous, n'avait jamais encore été tentée dans ce domaine. La technique de CHAMPY à l'osmiun-iodure nous a donné des résultats très irréguliers, constatations déjà faites par divers auteurs. Elle nous a permis toutefois de constater parfois la réduction de l'acide osmique par des éléments du système. Mais la lecture est en général très difficile et nous ne pouvons pas à l'heure actuelle en tirer de conclusion. Quant à la chromaffinité des cellules de Nicolas-Kultschitzky, bien connue depuis le travail de SCHMIDT en 1905, elle a fait l'objet d'une étude critique de BROUSSY et

BARRY et nous ne reviendrons pas sur ce point de la question, qui n'apporte aucune lumière sur la constitution et le rôle du polyodocyte intestinal. Signalons en terminant l'absence de réponse à la recherche du glycogène intra-cellulaire qui oppose le polyodocyte aux « lamprocytes » de SKORPIL décrits par cet auteur dans les canaux galactophores.

4^e Répartition du polyodocyte :

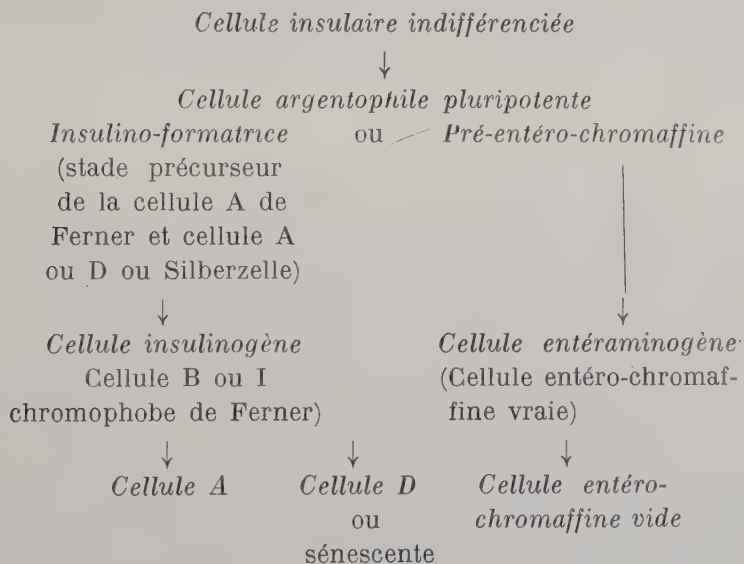
Ces longues considérations morphologiques nous conduisent pratiquement à un essai de synthèse terminologique. Nous avons vu, en effet, au cours de ce travail, la multiplicité des noms donnés aux constituants des divers secteurs du système, tant à l'état normal qu'à l'état pathologique. Une simplification s'impose et nous allons tenter, sans illusion sur la fragilité de cette entreprise, d'établir des équivalences entre toutes ces dénominations et de proposer une classification personnelle. Nous nous basons, bien entendu, pour ce regroupement sur les caractères des trois types de polyodocytes, tels que nous les avons définis plus haut. La présentation en un tableau facilitera, pensons-nous, l'interprétation de ce bilan.

ORGANE ETUDIE	PRE - POLYODOCYTE	POLYODOCYTE	POLYODOCYTE MUTANT
THYROIDE	Cellules « pauvres en cytoplasme » de HURTHLE. Cellules sombres d'ALTMANN. Cellules souches de K. PONSE. Oncocytes d'HAMPERL.	Cellules de BABER Cellules « riches en cytoplasme » de HURTHLE. Cellules parafolliculaires de NONIDEZ. Cellules claires d'ALTMANN.	Paraît ne se manifester qu'au cours de certains états pathologiques thyroïdiens
GLANDES SALIVAIRES	Oncocytes d'HAMPERL. Cellules multipotentielles de BAUER et BAUER.	Cellules claires (ALTMANN, BUCHNER)	Idem
TRACTUS DIGESTIF et VOIES BILIAIRES	Cellules basi-granuleuses acidophiles ? (BROUSSY et BARRY).	Cellules argentaffines typiques dites de NICOLAS-KULTSCHITZY et cellules pré-entérochromaffines argentophiles (BROUSSY et BARRY)	Cellules argentaffines « épuisées », « vides » et « sénescents » de BROUSSY et BARRY.
PANCREAS	Cellules argentophiles pluripotentes ? (ERSPAMER ; FERNER)	Cellules B Cellules A	Cellules D ou sénescents (BLOOM).
SEIN	Cellules myothéliales typiques d'HAMPERL.	Cellules myothéliales du type rond et clair (HAMPERL, DA SILVA, HORTA)	Cellules larges, granuleuses, pâles en voie de dégénérescence.
APPAREIL RESPIRATOIRE	?	Cellules claires bronchiques (FROHLICH)	?
REIN	?	Cellules claires des amas de BECHER.	?
APPAREIL GENITAL	?	Cellules claires tubaires (FEYRTER). Cellules claires prostatiques (PRETL).	?

(Les points d'interrogation correspondent aux types de pré-polyodocyte ou de polyodocyte mutant dont l'existence à l'état normal n'est pas absolument certaine, mais qu'on retrouve à l'état pathologique. Notons d'ailleurs que le pré-polyodocyte thyroïdien n'apparaît que dans la glande active, c'est-à-dire au fond en état « paraphysiologique »).

A propos de ce tableau, nous ferons deux ordres de remarques :

1° Selon BROUSSY et BARRY « il est possible que certaines cellules pré-entéro-chromaffines argentophiles entrent dans le système des îlots de Langherans proprement dit comme le veut FERNER (1942) et, dans ce cas, les éléments argyrophiles des îlots du pancréas pourraient subir . . . l'une ou l'autre des 2 évolutions suivantes :



(Schéma synthétique combiné d'après ERSPARMER 1939 et FERNER 1942) ». Cette filiation explique l'ordre de classement des cellules insulaires que nous avons observé dans notre tableau.

2° A partir de cette synthèse morpho-terminologique on peut faire des rapprochements troublants. En effet, il vient tout de suite à l'esprit que dans l'organisme existent, à l'état normal, deux glandes endocrines dont les éléments constitutifs ne sont pas très différents de ceux que nous venons de décrire. Nous voulons parler des parathyroïdes et de l'hypophyse que divers auteurs ont prises, on s'en souvient, comme point de comparaison avec certaines « cellules claires ». En ce qui concerne les premières, nous rappellerons que les éléments parafolliculaires thyroïdiens ont pu être considérés à maintes reprises comme des cellules parathyroïdiennes. De fait, la parathyroïde possède deux grands types cellulaires :

a) *les cellules principales* : polygonales, à noyau ovulaire, à cytoplasme granuleux, dont l'affinité pour les colorants varie, d'où les variétés sombre, intermédiaire, claire et « rosarot » de GILMOUR. La dernière, fortement acidophile, serait une forme de dégérescence.

b) *les cellules oxyphiles* : polyédriques, plus grosses, fortement granuleuses.

NOËL d'une part, FEROLDI et BRETTE, d'autre part, ont constaté *entre cellules principales et cellules oxyphiles*, l'existence de *termes de passage qui représentent, semble-t-il, des stades fonctionnels de la cellule parathyroïdienne*.

Enfin, au cours d'états pathologiques, on peut noter des éléments larges, « à cytoplasme clair du type hypernéphrome », à noyau basal, arrangés en formations acineuses ou alvéolaires. Décrits pour la première fois en 1934 par ALBRIGHT sous le nom de « wasserhelle », ils ont été retrouvés par divers auteurs depuis cette date (ROGERS ; ROGERS et KEATING ; WOOLNER, KEATING et BACK ; CASTELMAN et MALLORY). Ces derniers en ont parfois observé même dans des glandes normales et reconnaissent que *tous les types transitionnels existent avec les cellules principales claires*. Toujours à l'état physiologique, on a décrit des cellules remarquables par leur grande taille, l'intensité de leur éosinophi-

lie, leur noyau petit, foncé, arrondi et central qui nous paraissent ainsi répondre à tous les critères des « oncocytes » d'HAMPERL. Cet auteur en a effectivement retrouvé « aussi bien dans les adénomes que dans les proliférations hyperplastiques » de la parathyroïde.

Des arrangements cellulaires de type syncytial ont été également signalés.

En ce qui concerne les colorations spéciales, la présence de granulations fortement argyrophiles dans les cellules parathyroïdiennes a été vérifiée par divers auteurs. NONIDIZ, dans son article de 1932, a pu ainsi comparer ces éléments à ses « cellules parafolliculaires » thyroïdiennes. Cette argyrophilie a été à nouveau signalée tout récemment par WEYMOUTH et BAKER (1954).

Si l'on se place maintenant, non plus sur le plan de la morphologie cellulaire, mais sur celui de l'architecture générale de la parathyroïde, on pourra constater que, chez le jeune, les cellules principales adoptent à la périphérie de la glande une disposition en palissade (KOHN). Le même arrangement peut se retrouver chez l'adulte en plein tissu glandulaire, bordant les gros cordons parenchymateux. En tenant compte des capillaires, on se trouve en présence d'une structure qui se rapproche singulièrement de celle décrite déjà à plusieurs reprises sous le nom d'aspect pseudo-glomérique dans le cadre du système polyodocytaire. Mais il y a plus qu'une parenté morphologique. Il y a lieu de mentionner, en effet, ici, les travaux déjà anciens de SHAPER, d'HALLPENNY et THOMPSON qui ont observé des vésicules colloïdes dans les parathyroïdes, notamment chez l'animal thyroïdectomisé et privé de ses parathyroïdes externes. Réciproquement, pour EDMONDS, comme pour Miss THOMPSON, on assiste après parathyroïdectomie au développement du tissu interfolliculaire de la thyroïde. Ces très curieuses expériences ont, en leur temps, fait couler beaucoup d'encre et suscité d'ardentes controverses. Nous n'aurons pas la naïveté d'en tirer argument, comme on l'a pu faire jadis, pour admettre l'identité fonctionnelle des deux glandes qui se suppléeraient

l'une l'autre. Mais nous enregistrons ces résultats dont la réalité n'a pas été contestée, encore qu'ils n'aient pas été observés dans des expériences identiques par WELTI HUGUENIN et BARRAYA, comme la preuve de relations entre les cellules interstitielles thyroïdiennes et le parenchyme parathyroïdien. Nous reviendrons dans un prochain chapitre sur l'interprétation de ces faits ; notons cependant, dès maintenant, que pour WINIWARTER (cité par AZERAD), la formation d'îlots thyroïdiens dans les parathyroïdes après thyroïdectomie résulte de la propriété des dérivés branchiaux de conserver pendant toute la vie le pouvoir de donner naissance à des tissus glandulaires très différents. Nous avons pu, de plus, constater une hyperplasie parathyroïdienne chez nos animaux soumis à des injections de S. T. H., d'autant plus marquée que la dose totale était plus élevée. Il ne nous paraît pas indispensable d'admettre l'existence d'une parathyro-stimuline. L'effet bien connu de l'hormone de croissance sur le taux du phosphore sérique rend compte assez bien de ce fait, puisque l'hyperphosphorémie joue, comme l'ont établi ALBRIGHT, BAND, COPE et BLOMBERG, le rôle d'un excitant des parathyroïdes. Rappelons que le même résultat avait été observé avec les extraits hypophysaires par ANSELMINO et HOFFMANN, tandis que l'effet de l'hypophysectomie est discuté. De toute façon, quel qu'en soit le mécanisme intime, nous constatons que la parathyroïde, composée de cellules morphologiquement très proches du polyodocyte, réagit de la même façon que les secteurs connus du système « des cellules claires » à l'action de l'hormone somatotrope. Observons qu'en clinique humaine on a pu décrire des cas d'association réunissant l'ostéose parathyroïdienne et l'acromégalie.

Nous voici de la sorte ramené à l'hypophyse elle-même. Ici aussi se juxtaposent des éléments clairs, à cytoplasme optiquement vide (les cellules chromophobes) et des éléments vivement colorés, dont une variété polygonale, large, granuleuse et acidophile. On ne peut oublier que, dans ce cas encore, il s'agit de stades successifs d'une même lignée,

divers auteurs, et notamment COLLIN, ayant montré que les premiers étaient les précurseurs des seconds. Sans revenir sur nos développements relatifs aux cranipharyngiomes, nous voudrions cependant faire observer qu'HAMPERL a décrit des « oncocytes » dans les parois des kystes de la poche de RATHKE; LÖEFFLER en a trouvé dans l'hypophyse antérieure, STERNBERG, PRIESEL dans le lobe postérieur ; SHANKLIN admet des connexions étroites, allant jusqu'à la transformation de l'un dans l'autre des deux types, entre les cellules ciliées et les cellules chromophobes. A ces données morphologiques qui rapprochent l'hypophyse de certaines autres parties de l'organisme très étudiées en fonction du système polyodocytaire, il n'est peut-être pas sans intérêt d'ajouter le rappel de quelques notions d'embryologie qui prolongent le parallélisme et accusent la parenté. SIMARD, nous l'avons vu, dans son exposé des travaux de VAN CAMPENHOUT, considère la migration des cellules à différenciation insulaire comme s'opérant apparemment « sous l'action d'un tropisme exercé par les cellules ganglionnaires sur les cellules épithéliales » des canaux pancréatiques primitifs. Il en serait de même dans l'édification de l'hypophyse, où la portion nerveuse de la glande future paraît exercer sur l'épithélium de la portion stomodéale une influence morphogénétique pour l'édification de l'anté-hypophyse (MAUKSCH 1921, GAILLARD 1942, BLOUNT 1945). JOST a pu parler « d'induction du lobe intermédiaire ». WATZKA (1930) avait de son côté, dans une étude sur laquelle nous reviendrons plus loin, mis en valeur le néurotropisme de certains tissus dans l'élaboration de certaines glandes, parmi lesquelles l'hypophyse. Autant d'opinions, basées sur de solides faits concrets, qui établissent l'intervention dans l'organogénèse des deux glandes pancréatique et pituitaire, de processus comparables évoquant « l'induction » au sens de SPEMANN et, de manière plus lointaine, la « neurobiotaxis » de KAPPERS.

Ainsi la parenté structurale, les analogies embryogénétiques et l'existence de rapports fonctionnels tendraient à faire ranger l'anté-hypophyse et les parathyroïdes dans le

cadre du système de FEYRTER, à côté du pancréas. Cette opinion trouvera plus loin, dans le domaine de la pathologie, un argument complémentaire. Nous nous bornerons ici à remarquer que les trois glandes, ainsi rapprochées au nom de considérations sur le système polyodocytaire, sont précisément celles qui ne se trouvent pas formellement sous la dépendance de stimulines connues, nous réservant de rechercher les corrélations possibles entre ces diverses homologues.

5^o Valeur fonctionnelle du système polyodocytaire :

Pour FEYRTER, comme l'indique sa dénomination générale du système, il s'agit d'un ensemble de cellules endocrines ou plus exactement *paracrines*. Cette opinion résulte de l'évidente analogie qui existe entre les éléments de l'organe insulaire du canal pancréatique et cellules A des îlots de Langerhans. Elle paraît, à cet auteur, digne d'être étendue à l'ensemble du système puisque tous ses composants, dans les divers secteurs connus, ont le même plan structural et, par suite, un rôle physiologique vraisemblablement identique. Mais FEYRTER ne néglige pas pour autant les différences qui lui paraissent témoigner en faveur de *fonctions partielles propres à chaque variété topographique*. Si les expériences de cet auteur n'ont pas été décisives dans l'ordre pharmacodynamique (Cf 1^{re} partie), celles de GLEDE, FERNER et KASTRUP paraissent prouver de façon certaine la présence de glucagon (ou d'une substance agissant de la même façon) dans les extraits d'organe insulaire du canal pancréatique. L'idée de FEYRTER est ainsi confirmée : la formation-type du système des cellules claires est un organe endocrinien. Le rôle paracrine, c'est-à-dire l'action locale ou loco-régionale de produits de sécrétion, qui, selon l'auteur germanique, s'associe à l'action hormonale à distance, est moins nettement démontré. Alors que cette dernière s'exerce

sur le glycogène, le rôle paracrine s'exercerait sur les glycoprotéides (mucoprotéides) élaborés par les cellules de revêtement du canal, ainsi que sur des produits excrétés dans la lumière.

En ce qui concerne le district digestif (cellules chromo-argentaffines, cellules jaunes) nous avons signalé, au début de ce travail, qu'il élaborait une substance connue sous le nom d'*entéramine*. Ce corps, hypothétiquement considéré par ERSPAMER, en 1948, comme un *dérivé indolique pourvu d'au moins un OH phénolique et, dans une chaîne latérale, d'au moins un groupe aminé fixé à l'atome de C terminal, ce groupe aminé étant probablement primaire ou secondaire*, a pu être isolé et obtenu synthétiquement. RAPPORT et ses collaborateurs l'ont extrait en quantité considérable du sérum de bœuf et l'ont étudié sous le nom de *sérotonine*, soulignant à la fois son mode d'obtention et son action « vaso-motrice et hypertensive. D'autres dénominations ont été proposées « vaso-constrictine sérique » (BATELLI 1905, « substance sérique adrénalinoïdique » O'CONNOR 1912, TREDELENBURG 1915), « Spatgift » FREUND 1920-21), « thrombocyte » (REID et RAND 1592). Elles rappellent la présence du produit en certains points privilégiés de l'organisme ou son influence biologique. Chimiquement, il s'agit d'une 5 hydroxytryptamine.

Etudiée par de nombreux chercheurs, l'entéramine a fait l'objet d'un travail d'ensemble de V. ERSPAMER (14), Professeur de Pharmacologie à l'Université de Bari. Ce volumineux mémoire, où figurent 240 références, rassemble toute la documentation publiée jusqu'à fin octobre 1953. Nous n'en retiendrons ici que les conclusions synthétiques.

Trois hypothèses principales ont été énoncées :

1° *L'entéramine* (ou sérotonine), qui se trouve dans le sang circulant, fixée sur les thrombocytes, a une *action hémostatique locale* due à une vaso-constriction qui s'associerait à la coagulation proprement dite. Les thrombocytes

(14) Nous remercions vivement la Société Farmitalia de l'obligeance avec laquelle elle a bien voulu nous faire parvenir un exemplaire de ses « Rendiconti scientifici » contenant ce travail.

agiraient dans l'hémostase par un double mécanisme : sur le sang lui-même, sur les vaisseaux et, dans ce dernier cas, par l'entéramine libérée. Cette conception, soutenue avec quelques réserves par ZUCKER ; par RAPPORT et collaborateurs ; par BRUN ; par REID et RAND ; par REID ; par FREYBURGER et collaborateurs, se heurte à des objections qui ne permettent pas de la tenir pour valable.

2° *L'entéramine contrôle le tonus artériolaire.* Cette hypothèse a été formulée par PAGE et MAC CUBBIN dans les termes suivants : « La sérotonine est un composé qui se produit naturellement et il y a lieu d'envisager pour elle la possibilité d'un rôle physiologique régulateur sur la vaso-constriction neurogène des artérioles » Cette action serait à double sens : par stimulation directe de la fibre musculaire lisse du vaisseau, elle aurait un effet spasmogène entraînant une hypertonie. Cet effet n'apparaît que pour de grandes quantités d'entéramine. Avec de petites quantités, le muscle lisse subit une influence inverse, il y a dépression du tonus vasculaire neurogène. « La 5-hydroxytryptamine serait en réalité, plutôt qu'une « sérotonine », une « sérohypotonine ». ERSPAMER, après avoir formulé cette remarque, montre que cette conception de l'action vaso-tonique de l'entéramine est difficile à concilier avec nombre de faits expérimentaux et ne saurait, en tout cas, être tenue pour un mécanisme de *régulation physiologique* du tonus artériolaire dans l'état présent des connaissances.

3° *L'entéramine est un agent régulateur de la fonction rénale et de l'hémodynamique du rein.* A des doses que l'on peut considérer comme physiologiques, et par voie sous-cutanée, la 5-hydroxytryptamine détermine, chez certains animaux, une vaso-constriction de l'artère afférente et une action antidiurétique, alors que dans les conditions expérimentales adoptées, aucune autre fonction n'est modifiée. STARLING et VERNET, perfusant le rein du chien avec du sang défibriné, enregistrent une contraction du vaisseau telle qu'il devenait parfois impossible de faire traverser une seule goutte. De même HERRICK et MARKOWITZ, opérant sur une

préparation cœur-poumon-rein, n'arrivent pas à faire passer dans le rein plus de quelques centimètres cubes par minute de sang défibriné, à moins que le sang n'ait été, au préalable, mis en circulation à travers le poumon. Or, le principe actif du sang défibriné est l'entéramine.

On a, d'autre part, signalé chez le rat (DICKER et GINSBURG ; HELLER ; GINSBURG et HELLER) l'existence dans le sérum d'une substance antidiurétique post-hypophysaire dite *substance antidiurétique stable* (« stable ADS »). Or, dit ERSPAMER « par certaines de ses caractéristiques (apparition au moment de la coagulation du sang, présence dans le sérum, activité se manifestant seulement en injection sous-cutanée et non par voie veineuse) la « stable ADS » évoque aussitôt à l'esprit la pensée de l'entéramine qui on le sait, existe dans le sérum du rat en quantité suffisante pour déterminer, chez le rat toujours, une action antidiurétique ». Ce même auteur a pu vérifier que les extraits acétoniques de sérum de lapin, de chat, de poule, de mouton et de rat (mais non, aux doses habituelles, les extraits de sérum d'homme et de chien) renferment une substance qui empêche la diurèse du rat hydraté et qui *s'identifie à l'entéramine*.

Cette expérimentation, qui a le mérite d'être réalisée avec des doses normales dans l'organisme des animaux étudiés, s'accorde aussi avec des considérations d'ordre biologique général. On a pu constater, en effet, que, *seuls dans la série des Vertébrés, les Cyclostomes et les Téléostéens n'ont pas de cellules entéro-chromaffines et par suite pas d'entéramine*. Or, il se trouve que, *seuls aussi, ces deux groupes d'animaux ont un appareil glomérulaire rénal involué du fait de l'adaptation au milieu*.

Il y a donc de très sérieuses raisons de tenir le rôle endocrinien du système entéro-chromaffine pour acquis.

Si l'on ajoute que, suivant un travail de W. VOGT, postérieur à celui d'ERSPAMER, la sérotonine ou entéramine est la D. S. (= Darmstoff), substance qui stimule l'intestin, *il est*

manifeste aussi que le rôle paracrine du système entéro-chromaffine est tout aussi nettement démontré que son rôle endocrinien à distance. La conception de FEYRTER apparaît donc établie : l'induction morphologique a été sanctionnée et précisée par la physiologie (15).

Peut-on aller plus loin dans cette voie et peut-on tenter, sur des bases histologiques, quelques hypothèses d'histophysiologie ? Nous le pensons, à la condition d'imiter la prudence de FEYRTER, c'est-à-dire sans perdre de vue, pour se garder de généralisations hâtives et de conclusions intempestives, les différences et les analogies.

Il nous semble permis d'envisager tous les constituants du système que nous connaissons en les considérant non pas seulement dans l'aspect et sous la forme où ils se présentent au stade terminal de leur évolution normale, mais aussi aux diverses étapes de leur édification et lors de leurs altérations pathologiques. De ce point de vue, on peut retenir certains aspects évolutifs riches d'enseignement si l'on admet qu'une cellule-mère possède à l'état potentiel une série de propriétés générales qui s'exprimeront d'une façon plus précise et plus pure dans les cellules et les tissus dérivés d'elle. Ceci n'est rien d'autre que l'affirmation de la spécialisation fonctionnelle et la différenciation anatomique corrélative. Or, nous avons cru pouvoir admettre, en nous basant sur la littérature et sur nos propres constatations, que la cellule claire de FEYRTER, donne naissance aussi, par des voies différentes, à d'autres éléments dont la parenté originelle avec la cellule claire, pour n'être pas évidente *a priori*, n'en est pas moins établie par l'étude de l'évolution génétique comme par celle de l'involution à l'état pathologique. De ce nombre sont les cellules myo-épithéliales, qui sont classiquement admises dans certains glandes exocrines (glandes mammaires et salivaires,

(15) Il convient de remarquer que WATZKA conteste la légitimité de l'incorporation du système entéro-chromaffine au système des cellules claires.

par exemple) et, ajouterons-nous aussi, la musculature lisse des vaisseaux si l'on veut bien admettre notre interprétation de certaines images dont nous avons donné la reproduction. Il y a, d'autre part, dans les aspects évolutifs du polyodocyte, une famille cellulaire dont il nous semble trouver un équivalent dans les villosités placentaires. Ceci nous incite à poursuivre sur le plan de la physiologie les analogies inscrites dans le plan structural.

Il est, croyons-nous, assez orthodoxe de considérer le trophoblaste comme dérivant de l'extérieur du blastocyte (ou, suivant I GORDON, des cellules folliculaires qui entourent l'œuf quand il quitte le follicule). Le cytotrophoblaste (cellules de Langhans) donne naissance, d'un avis unanime, au syncytiotrophoblaste, plus périphérique. Pour certains auteurs comme STREETER, HERTIG, WISLOCKI et STREETER, le mésoderme primitif de la villosité et les angioblastes les plus précoces proviennent d'une différenciation du trophoblaste chorionique. La dynamique de la nidation de l'œuf et de la placentation peut se schématiser comme suit : le cytotrophoblaste édifie le syncytiotrophoblaste qui va exercer sur la paroi utérine une action corrosive qui solidariserà l'œuf à l'organisme maternel, tandis, que d'autre part, il organise l'axe conjonctivo-vasculaire de la villosité et édifie la glande placentaire. Il va de soi que nous ne tenons pas pour démontrée l'assimilation des cellules de Langhans aux cellules de Feyrter, mais l'analogie est assez grande entre l'édification de la glande placentaire et certains aspects de l'endophytie de Feyrter que nous avons observés, notamment dans la thyroïde, pour que nous tentions un rapprochement. On peut voir, en effet, sortir de l'épithélium où ils se trouvaient inclus, ce que nous avons appelé les pré-polyodocytes qui ont d'évidentes analogies avec des plaques syncytiales. La question peut, alors, se poser de savoir si la migration (bourgeonnement de MASSON, endophytie de FEYRTER) ne s'opère pas à la faveur d'un processus lytique identique à celui de l'insertion utérine du placenta, exercé par un produit des cellules. Ce mécanisme a été avancé, il n'est pas inutile de le

rappeler, pour que la progression des bourgeons vasculaires procède d'un bourgonnement vers l'extérieur d'éléments situés dans les cryptes de glandes de Lieberkuhn et se produit en un point circonscrit sous la forme de noyaux *accumulés dans un plasmode indifférent*, dépourvu de granulation, l'argentaffectivité n'apparaissant dans les bourgeons qu'après leur détachement complet (16).

A ces éléments qui étayaient la comparaison établie et les hypothèses qui s'y rattachent, nous ajouterons quelques considérations de nature à renforcer les présomptions.

Nous avons, par exemple, retenu, comme permettant un contrôle particulièrement favorable, l'existence, signalée par ABOULKER récemment, d'un état fibrino-lytique au cours de tumeurs prostatiques. Or, nous savons, d'après FEYRTER, que si les hypertrophies simples de la prostate sont pauvres en cellules claires (fait que nous avons vérifié nous-même 2^{me} partie — Ch. V), les cancers de cette glande en possèdent beaucoup. Il aurait donc été très instructif de vérifier l'aspect histologique des tumeurs coexistant avec une fibrinolyse. Malheureusement, M. ABOULKER à qui nous avons exprimé ce désir, nous a fait savoir que le diagnostic de cancer dans ses observations avait été porté de façon purement clinique. La question reste donc entière. Il nous semble toutefois que l'histochemie invite dans une certaine mesure à en poursuivre la solution.

La métachromasie au bleu de toluidine, que FEYRTER a observée avec une technique particulière comme une propriété des cellules claires (la variété que nous appelons polyodocyte) et HAMPERL dans ses oncocytes (que nous rangeons parmi les pré-polyodocytes), dénonce la présence dans ces éléments de constituants chimiques spéciaux dont il importe d'identifier la nature. La réaction métachromatique (comme l'argyrophilie ou l'argentaffectivité, comme la chromaffectivité, qui ont fait soupçonner l'existence dans les cellules d'une

(16) Cité d'après FEYRTER 2-Path d. uro-genitalen Helle-Zellen-Systems. *Virchow's Arch.*, 320, 564, 1951.

substance voisine de la mélanine ou d'un principe se rapprochant de l'adrénaline, s'il ne s'agit pas de l'adrénaline elle-même) traduit pour FEYRTER l'existence de lipoprotides. Les observations que nous avons pu faire nous-mêmes à l'aide du Luxol fast blue feraient soupçonner la nature phospholipidique des éléments teintés. Mais on sait que la métachromasie passe pour attirer l'attention sur des composés chimiques spéciaux dont certains méritent une mention spéciale à l'appui de nos confrontations de faits histologiques. Si, pour LISON, la métachromasie est produite exclusivement par les esters sulfuriques des polysaccharides de poids moléculaire élevé, on sait aussi qu'elle a été l'occasion de conférer aux mastocytes la dignité de « glande réticulo-endothéliale » génératrice d'héparine. Nous relevons d'autre part, dans une étude toute récente de J. W. KELLY, l'affirmation que les substances responsables de la métachromasie sont, très probablement, semblables à l'héparine ou à l'acide hyaluronique. FULTON, MAYNARD et WEST ont, il est vrai, établi que les mastocytes sont riches en histamine, ce qui nous éloignerait quelque peu du plan où nous nous étions situé, sans perdre cependant tout intérêt pour l'aspect général du problème évoqué. Il reste que l'histochimie, en suscitant des indications sur la *présence dans les éléments du système polyodocytaire d'un certain nombre de substances comme l'héparine, l'histamine, l'acide hyaluronique, l'acide chondroïtine-sulfurique*, nous met en présence de facteurs que, reprenant une expression proposée par FIESSINGER pour caractériser des processus conjoints de destruction et d'édification, nous appellerions volontiers *lysoplasiques*. A l'image de l'édification de la villosité placentaire, qui est aussi une glande, qui creuse d'abord son nid dans le parenchyme utérin, on peut soupçonner certains aspects normaux ou pathologiques enregistrés dans l'étude du système de FEYRTER comme procédant d'une lyse plus ou moins liée à des actions enzymatiques et exercée surtout par des cellules d'apparence plasmodiale (pré-polyodocyte) Viendrait ensuite une construction, à partir de ces éléments qui modifient plus ou

moins leur structure, de formations diverses : ici un petit îlot pancréatique, là un follicule thyroïdien, ailleurs un tissu pathologique, dont l'image la plus significative est la tumeur mixte avec des zones chondroïdes ou ostéoïdes, avec à l'occasion, comme il nous semble pouvoir l'admettre dans un cas de craniopharyngiome, édification de vaisseau à partir d'un plasmode. Nous pensons aussi pouvoir dégager de notre figure 51 l'interprétation suivante : en face d'un thrombus organisé qui oblitère une artère, nous constatons la présence, dans la paroi, d'éléments qui sont les fibres lisses de la musculature transformées, se présentant sous l'aspect myo-épithélial. Il pourrait aussi être comparé à celui de la « variété sombre des cellules claires » décrite par ALTMANN dans la thyroïde (pré-polyodocyte de notre classification).

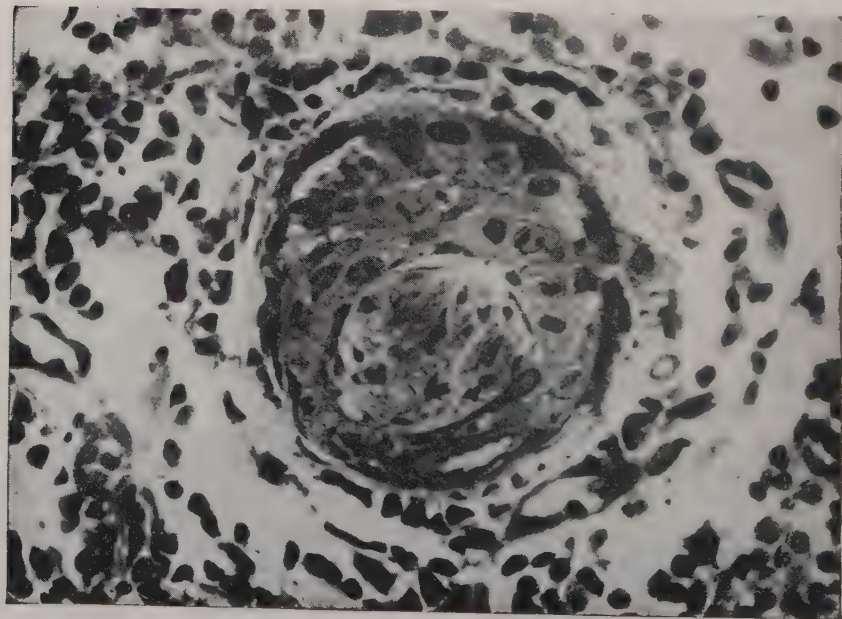


FIGURE 51

Eléments granuleux oxyphiles dans la musculature d'un vaisseau thrombosé
(Cliché *Biologie Médicale*).

Or ce vaisseau se trouvait dans une petite formation lymphoïde accolée à une tumeur mixte thyroïdienne dégénérée. Il ne s'agit en aucune façon d'un embol néoplasique. Nous pensons avoir affaire à un processus réactionnel secondaire à la thrombose (assez ancienne si l'on en juge sur l'état d'organisation du caillot) donnant lieu à des actions lytiques propres à désobstruer la lumière par tunnellisation. Les coupes en série (Fig. 51) montrent qu'en regard du caillot, les cellules ont l'aspect du pré-polyodocyte, alors qu'au delà de l'obstacle elles prennent un aspect optiquement vide.

Il nous paraît faux de tenir l'aspect myothélial pour une apparence pseudo-épithéliale dans les vaisseaux comme dans la paroi des canaux galactophores et salivaires. Rappelons-nous les formations de GOORMAGHTIGH dans l'artère afférente du glomérule, bien que FEYRTER les rejette du cadre de son système, les coussinets vasculaires étudiés par Mme GUETTA dans sa thèse inspirée par le Professeur TERRACOL. COUJARD, LEPAGE et SCHRAMM, dans une étude sur l'innervation sympathique du placenta, ont écrit : « Certains auteurs comme SPANNER, SCHUMACHER plus récemment DANESINO ont décrit l'existence de vaisseaux à coussinets dans la villosité placentaire. SCHUMACHER avait supposé que les cellules myo-épithéliales formant ces coussinets et qui entourent certains vaisseaux seraient capables d'élaborer de l'acétylcholine ou une substance similaire pouvant déterminer la vaso-dilatation ». Et Th. LEIPERT : « M. FABER (*Arch. Path.*, 48, 342, 1949) trouve dans les vaisseaux des gens âgés, dans l'hypertension et au cours des xanthomatoses, histologiquement, *une méta-chomasie au bleu de toluidine* qu'il impute à des polyuronides soufrés comme *l'héparine ou l'acide chondroïtine-sulfurique*. Suivant CHARGAFF et coll. *l'héparine peut pénétrer dans les lipoprotéines* (17) et déplacer le lipoïde. Un mécanisme semblable se produirait dans la paroi vasculaire. A la vérité, *in vitro*, les protéines sériques ne perdent pas leurs lipides quand on les traite par l'héparine ». Sans entrer dans

(17) C'est nous qui soulignons.

des considérations d'ordre chimique qui nous dépassent, nous signalerons le fait suivant. Nous possédons un exemple d'athérosclérose de certains vaisseaux myocardiques d'un sujet jeune ayant succombé à une hypertension maligne par périartérite noueuse. Les artères rénales, en dehors des lésions de périartérite, présentaient en certains points une transformation myo-épithéliale étendue et, dans un vaisseau du cœur, il y a une plaque de cholestérol bordée de cellules xanthomateuses qui paraissent dériver d'éléments musculaires. Ces cellules xanthomateuses semblent pouvoir être assimilées aux cellules du même type que nous avons vues dans les pseudo-kystes des craniopharyngiomes, dans le cholestéatome choroïdien.

Toutes ces raisons nous font considérer *la cellule myo-épithéliale comme un élément à la fois épithélial et conjonctif, différencié dans le sens contractile et raccordé au système nerveux végétatif dont il était à l'origine partie intégrante*, puisque dans le versant proprement endocrinien de l'évolution de l'ectomésenchyme nous trouvons un stade neuro-endocrinien dont le complexe neuro-insulaire de VAN CAMPENHOUT et de SIMARD est le représentant. Nous pensons, après en avoir mis un exemple en évidence chez le cobaye traité par la S. T. H., que ce fait peut être interprété comme la reproduction artificielle d'une étape évolutive plus précoce. De même croyons-nous que le neurotropisme des carcinoides peut n'être, en fait, qu'un retour, sous l'influence de facteurs pathogènes, à un stade évolutif antérieur. FEYRTER, à qui il faut se référer, trouve avec PRETL et PIRINGER-KUCHINKA des détails morphologiques d'un très haut intérêt pour le point qui nous occupe. A l'état normal, PRETL décrit dans la prostate un système de cellules claires, parfois renflées et comme vides, et aussi des cellules chromaffines, argentaffines, argyrophiles et fluorescentes (ce qui, remarquons-le, répond par un ensemble de caractères à une description d'éléments paraganglionnaires). Avec PIRINGER-KUCHINKA, FEYRTER voit chez le fœtus et le jeune enfant, plus rarement à un âge plus avancé, dans les mailles du réseau

nerveux qui entoure les vésicules glandulaires et les fibres musculaires, des cellules nerveuses satellites neurogènes chromaffines (KOHN, WATZKA). « Ces cellules, dit FEYRTER, forment avec les vésicules glandulaires qu'ils enlacent étroitement de véritables organites, *les complexes neuro-épithéliaux*, auxquels j'accorde la valeur d'enchaînements neuro-endocriniens. Je ne vois dans ces éléments neuro-épithéliaux qu'une autre expression d'un principe morphologiquement décelable de régulation neuro-endocrinienne centrale et périphérique que j'ai étudié en détail en 1948 et 1950 ». Or, le même auteur signale la précocité et la fréquence de la pénétration dans les plexus nerveux du voisinage des nombreuses cellules argyrophiles présentes dans les carcinomes prostatiques. *N'est-on pas fondé à voir dans ce phénomène la reproduction à l'état pathologique* (mais non la reconstitution exacte, la désintégration opérée par un processus morbide, ici la cancérisation, n'étant jamais la restitution intégrale) *d'une étape antérieure de l'organisation de la glande ?*

Dès lors, nous nous croyons autorisé à admettre que l'anatomie normale et pathologique nous apportent des éléments d'appréciation suffisants pour reconnaître au système polyodo-paraépithélial la valeur d'éléments neuro-endocriniens incorporés aux glandes endocrines (ou endo-exocrines) et y représentant l'équivalent des éléments homologues, parents éloignés, que sont les cellules myo-épithéliales pour les glandes exocrines. Les uns et les autres ne sont que le terme d'une évolution divergente d'une même cellule originelle que nous croyons être l'élément de la crête neurale. Celle-ci nous apparaît à l'origine de la vie embryonnaire comme un moyen terme entre le futur épiderme et la cellule qui borde le tube neural. L'évolution en fait dériver des éléments qui traceront la frontière entre système nerveux de la vie de relation et organes effecteurs (cellules de Schwann, mélanocytes cutanés). Le rôle de médiateur s'exprime à tous les niveaux et nous avons vu un certain nombre de faits permettant d'en soupçonner la persistance dans ces deux termes.

ultimes de l'évolution que sont le myothélium et le système polyodo-paraépithélial.

Ce système nous apparaît donc comme l'expression morphologique de l'intégration neuro-hormonale, ou, de manière plus exacte, comme le résultat anatomique de l'étape terminale de l'intégration neuro-hormonale, auquel conviendrait admirablement la désignation de sensible locale, si cette expression n'avait pas été déjà proposée par CHAMPY et COURJARD pour décrire une formation particulière identifiable aux cellules interstitielles du système végétatif dans sa partie terminale. Mais nous ne sommes pas en mesure d'affirmer, ou d'infirmer, dans l'état actuel de nos recherches, l'équivalence, (encore que l'osmio-réduction ait été parfois assez nette pour nous incliner à une identité de nature) entre les deux ordres de formation.

L'avenir se chargera d'établir ce qu'il y a d'exact dans cette conception qui, redisons-le, n'est pas essentiellement différente de celle de FEYRTER. Dans l'affirmative, il aura à préciser la manière dont s'opère l'action intégratrice, les aspects particuliers qu'elle peut adopter dans les divers points de l'organisme. Nous tenons pour possible par exemple, que le système, dans son secteur pancréatique, soit l'agent de cette solidarité endo-exocrine dont A. LOUBATIÈRES a démontré physiologiquement l'existence. Pour éprouver la valeur de notre raisonnement, nous voudrions confronter nos conclusions avec les idées de MÉANS, un des maîtres de l'Endocrinologie contemporaine, exposées dans sa récente étude sur « l'action intégratrice du système endocrinien ».

Cet auteur se déclare convaincu que l'organisation de cet important appareil intégrateur qu'est le système endocrinien présente avec celle du système nerveux, agent d'intégration non moins important, des analogies profondes. Il établit, sans le poursuivre exagérément, un parallèle entre eux. Il souligne la hiérarchisation qu'on a été appelé à reconnaître dans le système glandulaire et la prééminence de l'hypophyse et de la médullo-surrénale (qui sont directement en rapport avec le système nerveux, ont des actions rapides,

des effets d'une immense portée et répondent à des stimulations à point de départ lointain) sur les autres glandes. Ces dernières, pour lesquelles le contrôle nerveux direct n'a pas été établi, ont des effets plus localisés et répondent à la stimulation hormonale. Il voit là un type d'organisation rappelant les niveaux du système nerveux, avec prépondérance du cortex, et propose d'appeler le couple hypophyso-surrénal « glandes *para-endocriniennes* », le reste du système représentant les glandes endocrines proprement dites. Quant au fonctionnement du système, il répond (autre homologie avec le système nerveux) au *principe axial* : l'anté-hypophyse est reliée au système endocrinien proprement dit par une double voie, dont la partie efférente stimule la glande-cible, tandis que la production de la stimuline est inhibée par la voie afférente. Cependant cette « unité fonctionnelle » du système endocrinien n'a pas été vérifiée pour les *parathyroïdes* et l'*insulo-pancréas*. L'existence d'hormones hypophysaires (L. T. H., S. T. H.) exerçant une action directe sur des effecteurs non endocriniens tels que la mamelle est, d'autre part, connue. Le schéma fonctionnel du principe axial n'est donc pas, actuellement, absolument valable.

Deux autres points cardinaux pour la compréhension des phénomènes d'intégration endocrinienne sont le problème de la jonction neuro-endocrinienne et celui des organes-cibles.

La jonction neuro-endocrinienne est manifeste pour les glandes para-endocriniennes (hypophyse et surrénale), mais il est difficile d'accorder, pour l'instant, à cette juxtaposition de tissus glandulaire et nerveux une signification fonctionnelle précise. Les recherches de Long et collaborateurs ont établi l'existence d'un circuit médullo-surrénale-anté-hypophyse - cortico-surrénale où l'adrénaline sollicite la production d'A. C. T. H. stimulant le cortex surrénal, et donc la présence d'un double contrôle de la libération d'hormone corticotrope (contrôle métabolique par fléchissement de la

teneur du sang en hormone, *contrôle autonome* par l'adrénaline¹. Des expériences d'UOTILA tendent à prouver un processus équivalent pour la voie axiale hypophyse-thyroïde et la question peut alors s'opposer d'un mécanisme « *tropico-tropique* » à valeur générale.

En ce qui concerne le problème des organes-cibles et la manière dont l'hormone agit sur eux, MÉANS a spécialement étudié la thyroïde et il met en valeur des raisons justifiant l'opinion que la thyroxine, en ce qui concerne son action métabolique générale excitatrice, a pour cibles et organes terminaux toutes les cellules du corps. Mais, ajoute-t-il, « dans deux circonstances spéciales, l'hormone thyroïdienne inhibe l'anté-hypophyse dans sa fonction thyroïdienne et la thyroïde elle-même, et nous ne savons rien de précis sur le mode d'action correspondant ».

Il ne nous paraît pas exclu qu'une connaissance plus approfondie du système polyodocytaire, ne puisse servir à élucider peu ou prou ces questions obscures. WATZKA, dont nous avons rappelé les travaux, a montré que la dualité de structure (glandulaire et nerveuse) s'observe aussi pour les parathyroïdes de l'oiseau, dont la glande supérieure englobe parfois le paraganglion carotidien. (Celui-ci, il est vrai, ne contient que peu de cellules chromaffines et les extraits produisent non pas une hypertension comme les organes chromaffines, mais une hypotension, comme le produit l'excitation des nerfs correspondants selon HERING). Chez l'homme, la juxtaposition de la parathyroïde et du paraganglion carotidien a été observée par H. DIETRICH. GOORMAGHTIGH, dans la discussion de la note de WATZKA, déclare avoir observé une hypertrophie considérable de la parathyroïde après énervation de la région sinu-carotidienne.

Ce sont là des faits dont nous croyons pouvoir affirmer qu'ils corroborent notre pensée d'une application féconde aux problèmes de l'intégration endocrinienne et générale, tels que nous les présente le travail de MÉANS, des notions acquises sur le système de FEYRTER. Quand A. LOUBATIÈRES,

dans le travail plus haut cité, envisage des « *réflexes courts* » pour expliquer la synergie exo-endocrine du pancréas, il est dans le droit fil de cette pensée.

Avant de quitter ce chapitre, nous voudrions faire deux remarques. La première, qui découle de la constatation d'une hyperplasie importante des divers sécteurs du système polyodocytaire sous l'influence de la S. T. H., pour faire ressortir que cette hormone qui est la seule de l'anté-hypophyse à ne pas avoir d'organe-cible connu, qui ne se comporte pas absolument comme une stimuline, peut être cependant considérée comme telle. Si on tient compte de nos résultats, il n'est pas excessif de penser que *l'hormone somatotrope* (et sans éliminer aucune de ses propriétés connues) *est une stimuline dont l'organe-cible est le système polyodo-paraépit'héal*.

La deuxième réflexion est inspirée d'une expérience de contrôle que nous avons effectuée. Nous avons dit en son temps que la S. T. H. Choay contient 1 unité R. P. de T.S.H. par 100 unités Evans de somatrope. Nous avons voulu voir la part qui revenait à chacun de ces produits dans le déterminisme des aspects morphologiques que nous avons décrits dans la thyroïde. Dans ce but, nous avons fait faire par notre ami le Dr GARY-BOBO un marquage au radio-iode de deux cobayes femelles de poids identique. Nous avons ensuite administré à l'un une dose totale de 350 unités de S. T. H. dans les mêmes conditions que lors de la première expérience, cependant que l'autre recevait, dans le même laps de temps et au même rythme, 3 unités 5 de T. S. H., correspondant à la quantité de cette hormone contenue à l'état d'impureté dans l'hormone de croissance. Un deuxième marquage a été réalisé après administration de ces produits. Les résultats sont les suivants :

TEMPS	FIXATION avant T.S.H.	après T S.H.	avant S.T.H	après S.T.H.
6me heure	38 %	76 %	42 %	56 %
24me heure	20 %	41 %	27 %	52 %
48me heure	15 %	18 %	22 %	46 %
72me heure	12 %	7 %	18 %	41 %
Période biologique	3 jours, 5	2 jours, 5	3 jours	4 jours

Sous le microscope, nous avons fait pour le cobaye S. T. H. les mêmes remarques que lors de la première expérience, à cette nuance près que l'hyperplasie des éléments clairs n'était pas aussi importante que la première fois (ce qui tient sans doute à ce que le produit n'était pas rigoureusement identique). La thyroïde de l'autre cobaye montrait des signes de stimulation glandulaire.

En confrontant données fonctionnelles et données anatomiques, nous pouvons considérer, sous bénéfice de recherches ultérieures, que l'hyperplasie des cellules claires provoquée par la S. T. H. a pallié dans une certaine mesure l'état d'hyperthyroïde provoqué par la T. S. H., hyperfonction qui est manifeste (fixation élevée, angle de fuite aigu, période raccourcie) lorsque la même dose de cette dernière hormone est administrée *seule*. Il y a donc là, semble-t-il, une raison d'admettre *le rôle possible du système polyodocytaire dans la réceptivité hormonale*.

CHAPITRE II

PATHOLOGIE DU SYSTÈME DES CELLULES CLAIRES

Notre ambition serait de clore ce travail de façon pratique en brossant à grands traits, à l'usage du pathologiste, une première esquisse d'ensemble des maladies du système polyodo-paraépithélial. L'entreprise est certes hasardeuse, tant d'inconnu plane encore sur la signification et le rôle des « cellules claires » ! Cependant, si nous ne connaissons pas encore de lésions inflammatoires de ces éléments, les chapitres précédents ont apporté suffisamment d'exemples de néoformations polyodocytaires pour que nous tentions d'en présenter une classification.

Il faudrait, pour être aussi complet que les données actuelles le permettent, envisager également les hyperplasies à cellules claires qui paraissent accompagner divers états pathologiques, tumoraux ou non. Nous y renonçons pour l'instant, la signification de ces poussées polyodocytaires d'accompagnement restant encore trop obscure.

Aussi notre chapitre de pathologie ne comporte-t-il que deux parties fort inégales. Dans la première, nous passerons rapidement en revue les troubles fonctionnels qui ont pu, à

l'occasion, être relevés chez des sujets porteurs de lésions histologiquement confirmées du système polyodocytaire. Dans la seconde, nous étudierons les tumeurs qui nous paraissent provenir d'une prolifération des divers éléments du « système des cellules claires » tel que nous le comprenons.

I. — Les troubles fonctionnels susceptibles de relever d'une lésion polyodocytaire.

Nous ferons observer tout de suite qu'il est difficile d'établir une relation de cause à effet indiscutable entre une lésion du système et les troubles fonctionnels divers observés chez un même sujet. Le nombre d'observations faites à cet égard est trop restreint pour qu'on puisse affirmer que le même type de lésion entraîne toujours les mêmes désordres. D'autre part, la constatation d'une atteinte du système dans l'un de ses secteurs, laisse penser qu'un autre peut également être touché. Dans ces conditions, les troubles présentés par le malade ne relèvent peut-être pas de la lésion décelée, mais d'une autre qui échappe à l'examen clinique.

Un bon exemple en est donné par l'observation de DURIEUX et PERRUCHIO. Leur malade avait été hospitalisé pour un syndrome douloureux de la fosse iliaque droite. On avait noté lors de l'examen d'entrée des « taches café au lait pré-axillaires et surtout sacrées ; en outre nævi pigmentaires de la face dorsale des mains ». L'examen histologique de la pièce d'appendicectomie ayant révélé l'existence d'un carcinoïde, dont la structure est proche de celle des îlots de Langerhans, les auteurs ont eu l'idée d'explorer le métabolisme glucidique de leur sujet. La glycémie à jeun était normale, mais l'épreuve de tolérance au glucose, pratiquée deux fois à deux mois d'intervalle, a donné les résultats suivants : « retard des réponses, diminution faible de la flèche hyper-glycémique, tendance à l'abaissement de la minima, ralentissement du retour vers le taux normal ». De la coexistence de troubles pigmentaires, de cette discrète dysglucie et d'un carcinoïde appendiculaire, DURIEUX et PERRUCHIO tirent argument pour « invoquer, à titre surtout spéculatif, un dérèglement fonctionnel en rapport avec le système intestinal de Kultschitzky ou les cellules A d'îlots de Langerhans ». L'hypothèse est séduisante, mais, comme

le font remarquer ces auteurs eux-mêmes, le trouble métabolique n'a été décélé qu'après l'intervention. Il est bien difficile de conclure, devant la discrétion de la dysglucie qui n'apparaissait qu'à l'épreuve d'hyperglycémie provoquée, qu'on avait affaire à un état véritablement pathologique. Et, quand bien même on en tiendrait compte, il serait impossible de dire si ce trouble ne relevait pas d'une lésion insulaire associée. Mieux encore, comment savoir si le carcinoïde ou les lésions insulaires éventuelles sont responsables ou victimes du trouble glucidique ? On voit par exemple combien il est délicat d'interpréter la symptomatologie fonctionnelle par rapport aux constatations anatomiques dans le domaine du système polyodocytaire.

Ces réserves formulées, nous signalerons également dans ce chapitre la récente publication du Professeur BOULET et ses collaborateurs qui concerne un sujet porteur d'une anémie de type Biermerien résistant à la thérapeutique habituelle et qui ne fut guéri que par l'ablation d'une tumeur gastrique. Nous nous sommes enquis du type histologique de cette tumeur, auquel les auteurs n'avaient pas attaché d'importance particulière. Il nous fut répondu qu'il s'agissait d'un carcinoïde. En regrettant de n'avoir pu prendre connaissance des préparations, nous jugeons intéressant de verser ce cas au dossier des troubles fonctionnels éventuellement imputables à une lésion du système polyodocytaire.

Nous tenons à signaler encore ici, une très curieuse observation de L. JUSTIN-BESANÇON et H. P. KLOTZ. Il s'agit d'un nanisme myxœdémateux secondaire à un adénome chromophile. La glycémie à jeun était entre 0 gr. 80 et 0 gr. 88, l'hypoglycémie insulinaire était très marquée. Trois constatations retiennent notre attention : l'impossibilité d'augmenter la fixation d'I 131 dans la thyroïde du sujet par la T. S. H. l'amélioration de cette même fixation, après ablation de l'adénome, par des injections quotidiennes de 20 unités d'hormone somatotrope Choay, l'aggravation de l'hypoglycémie par cette même hormone dont la suppression fit disparaître les troubles. Ce cas complexe, et à plusieurs titres

paradoxal, paraît se prêter à une interprétation plus aisée grâce à la notion de système polyodocytaire. Il existe en effet un adénome chromophile qui, comme on le verra plus loin, a la signification d'une tumeur à polyodocytes vrais. Il y a de plus une amélioration de la condition thyroïdienne et une aggravation de la dysglucie sous S. T. H. qui laissent penser que la composante polyodocytaire thyroïdienne et pancréatique a été stimulée par l'hormone (nous rappelons les effets morphologiques et fonctionnels obtenus par le même produit chez le cobaye. cf. chapitre cellules claires et thyroïde). Mais on peut supposer que la S. T. H. qui provoque la sortie des cellules A et B hors des canaux pancréatiques détermine chez ce sujet à système polyodocytaire pathologique une migration isolée ou prédominante de cellules B. De sorte que l'administration d'hormone de croissance réaliserait un véritable test de sensibilité à l'insuline.

Si aléatoire que soit cette interprétation, elle a le double avantage de s'appuyer sur nos constatations expérimentales et de fournir une explication rationnelle à un cas difficile à interpréter autrement.

Les travaux de BOHN et FEYRTER, de date déjà ancienne, tendent à intégrer dans le groupe des syndromes d'origine polyodocytaire la colite muco-membraneuse, névrose gastro-splanchnique de nos anciens maîtres montpelliérains (GRASSET), dont l'appendicite neurogène ne serait qu'un aspect, et qui pourrait aboutir à la sprue nostras au terme d'une évolution prolongée sans traitement opportun.

Il n'est pas invraisemblable, si l'on suppose les rapports de psychasthénie hypocondriaque avec la colopathie muqueuse que ce syndrome psycho-névrosique procède en quelque mesure d'une atteinte du système des cellules claires.

Nous rappellerons aussi que le défaut d'entéramine (ou de sérotonine) et les troubles de la transmission trans-synaptique qui en sont la conséquence ont été incriminés dans

la physiologie pathologique de la schizophrénie. (WOOLLEY et SHAW) (18).

Il faudrait encore citer les états pathologiques très divers (dystryroïdies, hypertension, etc...) dans lesquels une certaine hyperplasie des cellules claires a été relevée (dans la thyroïde, dans le rein, etc...). Nous nous contenterons de cette mention, en raison des difficultés d'interprétation de ces faits sur lesquelles nous avons insisté au début de ce paragraphe. Rien de véritablement solide ne peut être avancé à cet égard, tant que nous ne connaissons pas avec précision non seulement le rôle du système polyodocytaire en général, mais aussi celui de chacun de ses divers secteurs en particulier.

Depuis la publication de ce travail, la parution dans les journaux médicaux français d'articles consacrés à la sérotonine et aux tumeurs qui la sécrètent est venue confirmer notre point de vue. DE GENNES et Mathieu DE FOSSEY (*Presse Méd.*, 9 juin 1936), d'une part DETRIE, d'autre part, ont rappelé en deux revues générales l'essentiel des publications étrangères. Elles concernent essentiellement l'association de carcinoïdes digestifs et de lésions cardiaques frappant les valvules tricuspide et sigmoïdes pulmonaires (SCHOTTE 1931, MILLMANN 1943, ISLER et HEDINGER 1953, THORSON et COLL 1954, RAMBO et COLL 1954, HEDINGER et GLOOR 1954, BEAN et COLL 1955, CARBSEN et SANDERGAARD 1955, OLESEN 1955, DUNCAN 1955, HEDINGER et BRAUN, SPAIN 1955, DE KUSICK 1956). De son côté WALDENSTROM a pu incriminer la sérotonine à l'origine de crise de dyspnée asthmatiformes assez spéciales. Enfin RAVETTA pense que cette hormone pourrait présenter un intérêt thérapeutique au cours de la maladie de Werlhof.

Ainsi se dégage peu à peu une pathologie nouvelle qui est appelée, nous en sommes convaincus, à un grand avenir.

(18) Cité d'après A.S. MARRAZZI et E. ROSS HART (*Science*, 121 : 365-367, 11 mars 1955).

II. — Les tumeurs du système polyodo-par-épithélial.

Jusqu'ici deux grand ordres de néoplasies à point de départ dans le système des « cellules claires » ont été envisagés : le carcinoïde, à malignité modérée, et le carcinome. Si ce classement répond à la réalité des faits, il n'en demeure pas moins sommaire. Il nous a paru plus judicieux de distinguer ces tumeurs d'après le type cellulaire proliférant et le lieu de leur développement.

De la sorte, il faut envisager les néoformations à pré-polyodocytes, à polyodocytes et polyodocytes mutants, ces derniers nous amenant à aborder le difficile problème des tumeurs mixtes et des carcinosarcomes. Ces différents types de néoplasmes se situent dans les divers secteurs du système, isolément ou associés, ce qui nécessite leur groupement sous deux grandes rubriques :

1° les tumeurs localisées constituant une pathologie de district.

2° les tumeurs plurifocales constituant une pathologie de système.

Nous n'avons ni la prétention de donner une forme définitive à ce chapitre, ni la fatuité de croire que nous allons fournir une solution à divers problèmes nosologiques. Nous estimerons notre but atteint si l'on veut bien nous accorder que notre façon de voir permet le regroupement logique de faits jusqu'ici assez disparates et éclaire d'un jour nouveau l'histogène de certaines néoformations depuis longtemps connues.

On voudra bien nous pardonner la présentation schématique de ce chapitre. C'est dans un but de simplification que nous nous y sommes résolu, de façon à ce que cette

partie de notre travail puisse se consulter pratiquement comme un petit lexique d'histo-pathologie du système polyodocytaire. Ça et là, cependant, nous avons ménagé un paragraphe de discussion, certains faits anatomo-pathologiques venant apporter une confirmation à des données consignées dans les précédents chapitres. (Nous avons, d'ailleurs, annoncé dans ces derniers cet apport histo-pathologique).

Il est bien évident que le paragraphe qui suit ne peut et ne doit être considéré que comme une simple mise en place, plusieurs des tumeurs qui y sont envisagées méritant des études ciconstanciées. Nous nous sommes étendu sur certaines d'entre elles seulement, en raison de leur fréquence ou de leur situation-clé du point de vue nosographique. Nous avons juxtaposé les hyperplasies et les tumeurs, la distinction étant histologiquement souvent difficile, la symptomatologie étant identique et la signification semblable.

LES TUMEURS LOCALISÉES

I. — TUMEURS A PRÉ-POLYODOCYTES.

1° *Dans le secteur thyroïdien = Adénome et Carcinome à cellules de Hurthle.*

a) *Fréquence.* — Les tumeurs à cellules de HURTHLE sont relativement rares. CLUTE et WARREN n'en relèvent qu'un cas sur 226 cancers thyroïdiens, tandis que WARD et HENDRICK estiment leur incidence à 5%, FRAZELL et FOOTE à 9 %, FRAZELL et DUFFY à 10 %. La revue générale de HORN pour les pièces du laboratoire de pathologie chirurgicale de l'Hôpital de l'Université de Pensylvanie porte sur 75 cas.

b) *Anatomie macroscopique.* — Il s'agit de néoformations de taille très variable, allant du nodule cliniquement latent au goitre. La tumeur, très souvent encapsulée, présente à la coupe un aspect tanné ou brunâtre. L'extension se fait par voie veineuse. Elle est très lente, d'abord locale, avec compression et envahissement du larynx et de la trachée. Les métastases ganglionnaires cervicales sont le propre des cas récidivants. A distance, les foyers secondaires sont essentiellement squelettiques et pulmonaires.

c) *Schéma clinique.* — Le diagnostic est cliniquement impossible. L'affection se présente, en effet, soit comme un adénome bénin solitaire, soit comme récidive d'un goitre ancien, souvent apparu à la puberté, ayant justifié une

thyroïdectomie subtotale. Parfois, enfin, une fracture pathologique trahit la métastase osseuse alors que rien n'attirait encore l'attention sur le corps thyroïde. L'évolution est lente vers l'invasion lymphatique et viscérale loco-régionale, vers les métastases pulmonaires et squelettiques. La survie moyenne est pour FRAZELL et FOOTE de 4 ans et 9 mois. La répartition des cas est à peu près égale dans les deux sexes avec une certaine prédominance chez l'homme. L'âge moyen des sujets est de 50 ans, mais la gamme est très étendue (de l'enfance à 72 ans), avec, semble-t-il, une certaine préférence des formes bénignes (adénomes) pour la première moitié de la vie.

d) *Anatomie microscopique*. Typiquement, les tumeurs à cellules de Hurthle sont composées de cellules épithéliales de taille supérieure aux thyrocytes banaux, à cytoplasme finement granuleux et fortement coloré par l'éosine. Leur noyau est arrondi, vésiculeux, plus large que celui des cellules folliculaires thyroïdiennes. Le groupement de ces éléments se fait d'ordinaire sous forme de cordons solides sans formation folliculaire ou de petits follicules contenant peu ou pas de colloïde. On connaît quelques cas d'adénomes kystiques.

Mais, en dehors de ce type cellulaire et de cette structure, de très fréquentes variations peuvent être observées dans les tumeurs bénignes comme dans les malignes. C'est ainsi que HORN a insisté sur des éléments présentant toutes les caractéristiques décrites, sauf la grande taille, que FRIEDMAN considère comme banaux des noyaux de forme bizarre, déformés ou, au contraire, crénelés et pycnotiques. De même des cellules géantes et fusiformes ont été relevées avec une certaine fréquence (4 cas sur 22 carcinomes francs de Horn).

L'architecture tumorale peut elle-même connaître de nombreuses modifications. C'est ainsi qu'on a décrit des structures papillaires (CHILDS ; HORN ; FRAZELL et DUFFY), tubulaires, alvéolaires, etc..

En raison de l'importance de ces modifications élémentaires et structurales, il est extrêmement difficile, en général,

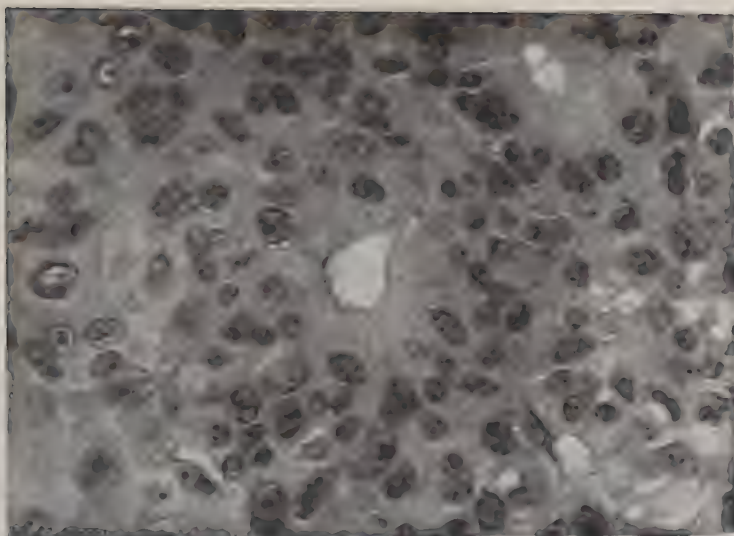


FIGURE 52
Cancer à cellules de Hürthle — Métastase ganglionnaire

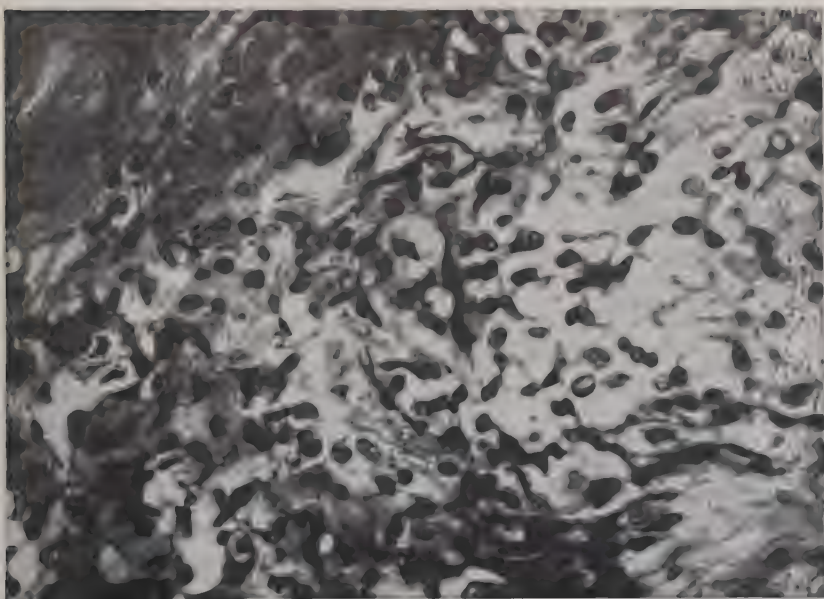


FIGURE 53
Cancer thyroïdien à cellules de Hürthle. Métastase ganglionnaire
Zone de transition entre cellules de Hürthle et cellules claires
(Cliché *Biologie Médicale*).

de préjuger du degré de malignité de la tumeur étudiée. La distinction entre adénome et cancer à cellules de Hurthle reste délicate, même pour un histopathologiste averti. Le pléiomorphisme cellulaire au sein de la même tumeur est pour FRAZELL et DUFFY un signe de mauvais pronostic. De même l'invasion veineuse, bien que cette constatation ne préjuge pas absolument de l'évolution ultérieure, suivant les mêmes auteurs. Le seul critère absolu reste en définitive, et malheureusement, la constatation de métastases.

e) *Justification du classement et cas personnel.* — Quelques mots de discussion sont nécessaires pour expliquer la place des tumeurs de Hurthle dans le groupe des néoformations à pré-polyodocytes. Nous avons dit dans un précédent chapitre que la dénomination « cellule de Hurthle », consacrée par l'usage, restait obscure et qu'elle était contestée par divers auteurs. Nous avons défini dans notre conception d'ensemble du système des « cellules claires » les caractéristiques du pré-polyodocyte. Nous avons montré enfin expérimentalement que les bourgeons de cellules sombres à noyau moucheté qui sortent de la paroi folliculaire peuvent voir leurs éléments croître et aboutir à une néoformation, ou au moins à une hyperplasie à cellules claires de type quasi-tumoral. Or, ces cellules sombres ont tous les caractères de la cellule de Hurthle (et surtout le cytoplasme granuleux fortement éosinophile), sauf la grande taille, leurs dimensions n'excédant pas celles des thyrocytes banaux. Ce fait n'interdit pas de penser qu'il s'agit cependant d'éléments de Hurthle, puisque nous avons vu HORN faire une remarque identique chez l'homme. Nous estimions donc, par rapprochement des données de notre expérience et des descriptions cliniques d'autres auteurs, que les tumeurs de Hurthle provenaient à peu près certainement de la prolifération exagérée du type cellulaire pour lequel nous avons proposé le nom de pré-polyodocyte. (cf. notre précédent chapitre). Nous avons noté, au moment opportun, que HURTHLE lui-même a distingué, dans les éléments auxquels son nom est resté attaché, deux types, l'un large ou « riche en cytoplasme »,

l'autre de taille très voisine du thyrocyte habituel ou « pauvre en cytoplasme ». On retrouve ici la constatation de HORN et la nôtre.

Mais notre point de vue a reçu une confirmation par l'étude du cas (19) d'un malade hospitalisé à diverses reprises dans le service de notre maître le Professeur P. LAMARQUE. Il s'agit d'un homme de 54 ans adressé au C. A. C. en 1949 pour radiothérapie complémentaire d'une thyroïdectomie subtotale gauche. Celle-ci avait été nécessitée par le développement progressif, 6 mois plus tôt, d'un goitre à prédominance gauche, lui-même précédé de 6 mois par une dysphagie. Il existait, avant l'intervention, un certain nervosisme et un indiscutable amaigrissement. Les signes de compression digestive ayant imposé la thyroïdectomie, on fut surpris de trouver dans la pièce opératoire une néoformation, qualifiée *épithélioma mixte vésiculo-trabéculaire*, dont nous n'avons pu malheureusement contrôler les lames. En conséquence : radiothérapie entre novembre 1949 et janvier 1950.

Le malade est régulièrement suivi, ne présente aucun phénomène nouveau jusqu'en 1953. A cette date, constatation de deux nodules cervicaux, sous la cicatrice à gauche, à la base du lobe à droite. En septembre, leur taille a crû. Malgré l'administration d'I 131 (5 M. c) à cette date, ils continuent de grossir, s'indurent nettement comme le montrent les examens de contrôle en janvier et avril 1954, puis en janvier 1955. Le 10 février, on procède au curage du cou à gauche (Professeur agrégé ROMIEU). L'intervention permet d'enlever le nodule qui était un gros ganglion d'un diamètre de 3 cm environ.

Sous le microscope, nous avons pu constater :

1° que le tissu lymphoïde était presque entièrement remplacé par une métastase ;

2° que celle-ci était constituée de deux types d'éléments réunis entre eux par des formes de passage et caractérisées :

(19) Cette observation a fait l'objet d'une publication avec C. ROMIEU, J. GARY-BOBO et H. POURQUIER.

— le premier par des boyaux arrondis et des travées de très larges éléments granuleux, fortement éosinophiles, à noyaux de taille variable, parfois bizarres, en certains points ordonnés en follicules autour d'une petite lumière folliculaire contenant très peu de colloïde, ou même vide ;

— le second par des boyaux de cellules à peu près identiques aux précédentes, à cette nuance près qu'elles avaient un cytoplasme très clair, souvent optiquement vide, sans dégénérescence nucléaire ;

3° que les éléments du premier type représentent un stade antérieur à ceux du second, comme en témoigne un point de la lame où le tissu lymphoïde, encore relativement conservé, subit un début de colonisation par des embols cancéreux lymphatiques qui se font sous forme de cellules acidophiles.

Ces derniers répondent indubitablement à des cellules de Hurthle. L'évolution lente de la maladie, les signes de compression, l'âge du sujet, l'apparition d'un envahissement ganglionnaire quatre ans après l'intervention, alors qu'il n'y avait pas au début d'adénopathies satellites, sont autant de caractères cliniques que nous avons soulignés comme particulièrement typiques des tumeurs de Hurthle. (Fig. 52, 53 et 54).

Dans ces conditions, nous sommes amené à conclure que des cellules ont pu, au sein d'un ganglion envahi, donner naissance à des cellules claires, exactement comme dans notre expérience les cellules acidophiles à noyau moucheté précédaient la cellule claire hyperplasique.

Ces constatations d'un indiscutable intérêt histogénétique, nous ont paru justifier l'interprétation des tumeurs de Hurthle comme des néoformations à pré-polyodocytes. (Obs. 49.671).

(Nous tenons à préciser qu'un souci élémentaire d'information nous a incité à comparer notre préparation à une coupe faite dans un casier de Hurthle typique. Nous avons pu grâce à l'obligeance du Professeur agrégé ROMIEU en

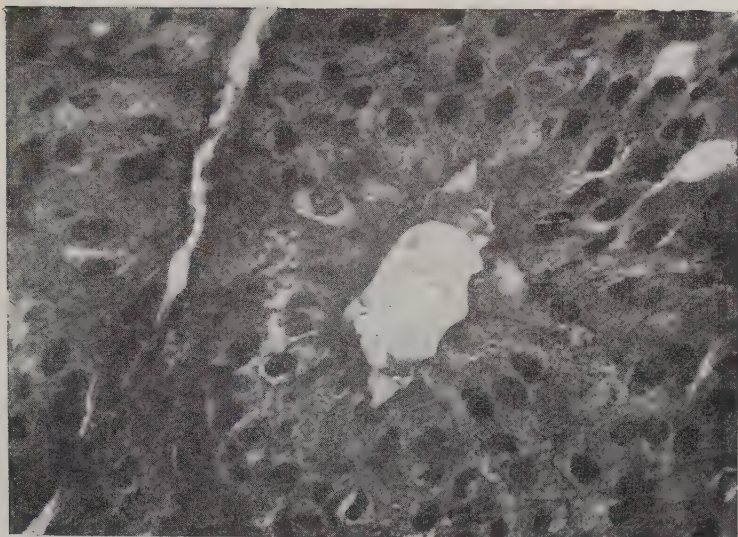


FIGURE 54
Cancer à cellules de Hürthle — Pièce du Dr FRAZELL

obtenir une de l'amabilité du Docteur E. J. FRAZELL, pathologiste du Memorial Hospital à New-York. Nous exprimons à tous les deux notre vive gratitude).

2° Dans le secteur salivaire = Adénome et Carcinome à cellules oxyphiles.

a) *Fréquence.* — Les tumeurs oxyphiles des glandes salivaires sont rares dans leur modalité bénigne, tout à fait exceptionnelles dans leur éventualité maligne. 22 cas d'adénomes oxyphiles ont été actuellement rapportés (20 dans la revue de la littérature faite en 1954, par BERKEISHER et CLOUGH qui en rapportent un cas personnel et une observation de FEROLDI et CABANNE en 1955).

b) *Anatomie macroscopique.* — Tumeur d'importance variable, arrondie, partiellement encapsulée, montrant une surface de section homogène, d'une teinte brun-rouge, divisée par des septums fibreux, parfois creusée de petits kystes.

c) *Schéma clinique.* — Le patient présente une tuméfaction de la région parotidienne, d'ordinaire sans induration. Elle ne s'accompagne pas de phénomènes douloureux, mais peut entraîner un certain degré de parésie faciale. Des grains calciques sont parfois notés dans la masse sur les clichés radiographiques.

d) *Anatomie microscopique.* — Ce type de néoformation est constitué par des travées d'éléments larges, polygonaux, à contours bien tranchés, à cytoplasme granuleux acidophile. Leurs noyaux sont petits, uniformes, nucléolés. Le stroma est fin, on y rencontre parfois du cartilage (CHRISTOPHERSON).

e) *Justification du classement.* — Nous renvoyons à la discussion des rapports de l'adénome oxyphile et de l'« oncocytome » des glandes salivaires (cf. cellules claires du Pancréas et des Glandes salivaires).

3° Dans le secteur mammaire = *Hyperplasie myo-épithéliale.*

a) *Fréquence.* — Difficile à estimer en raison du nombre assez restreint de travaux consacrés spécialement à l'étude du myoépithélium. Il paraît vraisemblable que dans un bon nombre de cas, l'hyperplasie et la prolifération de ces cellules ne sont pas particulièrement mentionnées. Il semble cependant qu'on puisse les rencontrer dans trois grandes éventualités : soit isolées, soit associées à une prolifération de l'épithélium canaliculaire, soit, enfin, participant à la structure de tumeurs mammaires. Nous avons vu que deux seulement de nos cas de fibro-adénomes comportaient une hyperplasie myoépithéliale importante.

b) *Anatomie macroscopique et schéma clinique.* — Il ne semble pas exister de tableau clinique et de lésions macroscopiques imputables à la seule prolifération myoépithéliale et donc caractéristiques de cette dernière. On y pensera cependant en présence d'une mastopathie chronique, d'un fibro-

adénome chez la femme ou l'homme. Dans ce cas, on connaît l'aspect bosselé, le volume souvent important, la consistance dure, la couleur nacré de ces tumeurs.

c) *Anatomie microscopique.* — Dans la glande fibro-adénomateuse entre l'abondant tissu fibreux et l'épithélium des canaux à lumière rétrécie, on distingue de nombreuses cellules myo-épithéliales que signalent leur teinte rouge pourpre à l'hémalun-érythrosique-safran et leur noyau anguleux. HAMPERL constate que leur hyperplasie peut devenir prédominante, aboutissant à des amas « compacts au centre et se disloquant sur les bords en prolongements radiés ». Il décrit même des cas dans lesquels les éléments myothéliaux proliférés bordaient directement la lumière du canal qui, rétrécie par endroits au point de disparaître, laissait la place à « une prolifération trabéculaire purement myothéliale ».

4° *Dans le secteur pancréatique = Tumeurs à « oncocytes ».*

En raison de l'assimilation faite à plusieurs reprises des oncocytes d'Hamperl (cellules granuleuses, acidophiles, à noyau chromatique anguleux, se reproduisant par amitose) au pré-polyodocyte, il faudrait placer ici, croyons-nous, la tumeur particulière décrite par PRIESEL dans le pancréas. Nous n'avons malheureusement pas pu prendre connaissance du travail de cet auteur.

5° *Dans le secteur rénal = Tumeurs oxyphiles.*

Nous proposons de placer ici ces tumeurs essentiellement en raison de très grandes ressemblances avec ce que nous avons vu, à propos de la thyroïde notamment. Malgré l'existence, au sein d'hypernéphromes, d'éléments éosinophiles, de formes de transition entre ces cellules éosinophiles et les cellules claires, il ne nous est pas possible toutefois d'affirmer absolument que ces tumeurs oxyphiles correspondent vraiment à la situation nosologique que nous indiquons ici. Il s'agit donc d'une simple suggestion inspirée par l'examen

d'un adénome oxyphile de la collection du laboratoire de Pathologie générale et avancée en raisonnant par analogie.

6° *Dans le secteur parathyroïdien = Adénome oxyphile.*

Si l'on veut bien nous suivre dans l'assimilation, toute proportion gardée, des parathyroïdes à une masse de cellules polyodocytaires, il est logique d'envisager ici l'adénome oxyphile. On découvre volontiers dans la glande du sujet âgé chez lequel il n'entraîne d'ordinaire, mais non toujours, aucun trouble fonctionnel. Nous avons pu nous procurer tout récemment l'atlas de CASTLEMAN sur les tumeurs de la parathyroïde et nous avons pu lire à propos de tels adénomes cette phrase : « Il est tout à fait possible que l'adénome oxyphile puisse représenter un adénome autrefois actif qui a complètement involué, peut-être semblable à la tumeur dite de Hurthle de la thyroïde, qui est supposée être un adénome fœtal involué ». Nous ne connaissions pas ce texte lorsque nous avons proposé d'intégrer les parathyroïdes au système de Feyrter, mais nous avons plaisir à le citer ici à l'appui de notre conception. A notre connaissance, un seul cas d'adénocarcinome oxyphile a été jusqu'ici rapporté (SAINTON et MILLOT).

7° *Dans le secteur hypophysaire = Adénome et Adénocarcinome éosinophiles.*

Là encore, si l'on admet notre conception, les tumeurs acidophiles pituitaires doivent prendre place dans le groupe des néoformations à pré-polyodocytes.

a) *Fréquence.* — Les adénomes éosinophiles occupent le deuxième rang parmi les tumeurs glandulaires de l'hypophyse (20 % pour CUSHING, 20 % pour DOTT et BAILLEY, 7 % pour ROUSSY et OBERLING).

b) *Anatomie macroscopique.* — Ce sont des tumeurs pouvant atteindre un gros volume, arrondies, à tranches de section brun rougeâtre. On peut y observer des zones de nécrose et des kystes très volumineux.

c) *Schéma clinique.* — Ces tumeurs sont à l'origine, comme on le sait, de l'acromégalo-gigantisme ou de l'acromégalie, suivant qu'elles font leur apparition avant ou après la soudure des cartilages de conjugaison. A cette symptomatologie endocrinienne s'associent des signes tumoraux plus tardifs.

d) *Anatomie microscopique.* — On constate l'existence en nombre prédominant de cellules larges, remplies en plus ou moins grande quantité de granulations éosinophiles, à noyau vésiculeux ou ponctué de mottes chromatiniennes. Ces éléments, de taille très inégale, sont soit bien isolés les uns des autres, soit groupés en travées denses.

II. — TUMEURS A POLYODOCYTES.

1° Dans le secteur thyroïdien = *Tumeurs à cellules claires* ?

Le point d'interrogation dont nous avons fait suivre ce titre indique suffisamment qu'il s'agit d'une suggestion terminologique. En effet, nous n'avons pas connaissance de néoplasies de ce type. Nous ferons toutefois remarquer que nous avons noté expérimentalement chez le cobaye une hyperplasie quasi-tumorale à cellules claires. D'autre part, nous avons indiqué la constatation d'un passage à la cellule claire, lors de l'invasion ganglionnaire témoignant de la récurrence d'une tumeur de Hurthle (cf. ce paragraphe). Comme nous avons eu l'occasion d'en rencontrer également dans une métastase lymphatique d'un adénocarcinome papillaire, nous pensons que ces tumeurs à cellules claires passent en général inaperçues en tant que telles et sont décrites sous d'autres noms.

2° Dans le secteur salivaire = *Tumeurs à cellules claires*

a) *Fréquence.* — Il paraît s'agir de néoformations rares, surtout à l'état pur. Des cas en ont été rapportés par HUCKEL, par FRANSSEN, par SKORPIL, par RAWSON et ses collaborateurs, par STEWART et ses collaborateurs, par THOMPSON et BRYANT, par BAUER et BAUER. Nous en avons décrit une nouvelle observation dans le chapitre consacré aux « cellules claires » des glandes salivaires.

b) *Anatomie macroscopique et schéma clinique.* — Ces tumeurs se développent aussi bien dans les sous-maxillaires que dans les parotides. Dans ce dernier cas, elles se manifestent sous forme d'une augmentation de volume de la région, qui peut être bilatérale (cas de BAUER et BAUER). Lors de l'intervention, et à la coupe, une capsule peut être

mise en évidence. Elle est en général incomplète permettant le passage de travées néoplasiques dans le parenchyme sain du voisinage.

Cette évolution est volontiers indolore.

c) *Anatomie microscopique.* Le néoplasme est formé de travées anastomosées de cellules épithéliales à cytoplasme incolore, à noyau petit et hyperchromatique pour les éléments centraux, larges, granuleux et pourvu d'un nucléole pour les éléments situés à la périphérie. Le bord de ces cellules est nettement tranché, leur taille varie. Le stroma est fin, bien vascularisé. Les cellules ne se groupent pas en acini francs, mais on peut voir, entre les travées épithéliales et au sein même des « nids » de cellules claires, des canaux excréteurs.

Ailleurs, les cellules néoplasiques bordent de larges espaces vides ou vasculaires. Le stroma peut parfois devenir dense, s'hyaliniser et on découvre alors à l'intérieur « les noyaux hyperchromatiques polymorphes de quelques cellules claires » (BAUER et BAUER).

d) *Justification du classement.* — Il y a lieu de remarquer tout de suite que, sans envisager l'appartenance de ces tumeurs à un système particulier, les auteurs qui les ont décrites jusqu'ici ont été dans l'obligation, pour les caractériser, de leur donner des noms tirés justement de comparaisons avec les polyodocytes. On se souvient des qualificatifs de tumeur « parathyroïd-like » que nous avons déjà signalés (cf addendum aux « cellules claires des glandes salivaires »). Mais le point important est la filiation avec les éléments oxyphiles parotidiens. BAUER et BAUER ont observé un cystadénome papillaire dont les végétations étaient bordées d'un épithélium cylindrique basophile parfois lui-même posé sur une rangée de cellules cubiques. *Or ces dernières, se transformaient graduellement en « water-clear-cells ».* Il y avait en outre des foyers épidermoïdes dont SKORPIL avait lui aussi noté l'existence. Cette constatation fait envisager par ces auteurs l'opinion que ces néoplasmes sont des « parents » des tumeurs du groupe muco-épidermoïde bénin.

Mais, après avoir formulé cette hypothèse, ils remarquent : « Cependant l'absence complète de cellules à mucus dans les tumeurs examinées milite contre ce diagnostic. L'absence de tissu lymphoïde et la bordure de cellules épithéliales uniformément basophiles excluent le cystadénome papillaire lymphomateux. La cytologie de cette rare tumeur salivaire ramène pour son origine à l'épithélium canaliculaire ».

Sur la foi de nos recherches relatives au développement des néoformations à cellules claires, nous proposerons de ces faits, une interprétation quelque peu différente. Nous pensons, en effet, que cette ligne d'éléments plus ou moins cubiques qui est, par endroits, sous-jacente aux cellules épithéliales cylindriques banales, *c'est-à-dire en position para-épithéliale* et qui seule donne naissance aux cellules claires, est fait de formes de polyodocytes en train de migrer. Dès lors, il n'y a plus lieu de rattacher cette tumeur au groupe muco-épidermoïde pour justifier la présence des formations épidermoïdes, puisque nous avons vu à maintes reprises le polyodocyte mutant donner naissance à de telles structures. L'absence de cellules à mucus, constatée par BAUER et BAUER, s'explique aisément. De même, nous concevons très bien que, dans leur cas de tumeurs parotidiennes *symétriques* à cellules « water-clear », ils aient noté l'existence de « certaines cellules avec un cytoplasme granuleux, légèrement éosinophiles (qui) témoignaient d'une transformation en cellules claires ». Nous avons fait nous-même une constatation identique dans nos tumeurs mammaires à cellules claires (cf. chapitre correspondant et paragraphe suivant) et dans notre tumeur de Hurthle (cf. au début du présent chapitre : paragraphe 1°) — d). Par ailleurs, THOMPSON et BRYANT, dans un cas de tumeur parotidienne également à cellules claires, ont pu démontrer la transformation de l'épithélium oxyphile granuleux en cellules « water-clear ». La filiation du pré-polyodocyte au polyodocyte nous paraît donc également acquise dans ce domaine. Il est vraisemblable que l'élément acidophile (prépolyocyte) en cause est une *cellule-myothéliale*. On sait que celles-ci ont été décrites dans la

paroi canaliculaire comme dans les acini. Nous citerons encore pour terminer BAUER et BAUER qui, dans leur très pénétrant article, se posent la question de savoir si les changements subis par ces éléments au cours de leur évolution du type oxyphile au type clair témoignent ou non d'un processus dégénératif. Ils concluent : « l'apparition bilatérale de la tumeur à cellules claires observée, l'intégrité de la majorité des noyaux, le stroma intercanaliculaire hautement vascularisé et l'absence d'aires nécrotiques objectivent la multiplication néoplasique de telles cellules claires ». Nous souscrivons bien volontiers à cette conclusion.

3° *Dans le secteur mammaire = Tumeurs à cellules claires.*

Deux spécimens de ce type de néoformation, provenant de la même collection que le précédent ont été étudiés dans un chapitre antérieur. Nous rappellerons cependant ici la présence, dans la même tumeur et assez volontiers à la périphérie des boyaux, d'éléments de plus petite taille, à noyau anguleux, fortement colorés en rouge avec l'hémalun-érythrosine-safran et correspondant à des cellules myothéliales typiques.

On se souvient également d'une « sortie » importante de cellules myothéliales de la variété claire dans un fibroadénome du sein chez la femme.

4° *Dans le secteur pancréatique = Hyperplasie et Tumeurs insulaires.*

a) *Fréquence.* — Les « hyper insulinies organiques » (SENDRAIL) par néoformation sont loin d'être exceptionnelles. En deux lots successifs, WHIPPLE en a réuni 175 cas (1944) et il est facile, en parcourant la littérature médicale depuis cette époque, d'en relever des exemples (PRIESTLEY et coll. 1944, POMPEN et coll. 1946, BOUDIN et coll. 1950, BECKER et NUSELET 1951, ESKELUND 1951, KLIATCHKO 1952, GORNAK 1952,

YOVANOVITCH 1953, etc...) Il convient d'ajouter à ces observations, celles, rarissimes (38 cas connus selon ESKELUND) d'insulomes sans activité hormonale.

b) *Anatomie macroscopique*. — En dehors de l'hyperplasie insulaire que peut seul objectiver éventuellement un certain degré d'augmentation du pancréas, les tumeurs insulaires peuvent siéger en des points très divers de la glande. La fréquence est à peu près égale dans la tête, le corps et la queue du pancréas. L'insulome est plus volontiers caudal et le cancer céphalique. Leur volume et leur poids sont également variables (de 8 mm à 15 cm, de 1 à 679 grammes dans la statistique d'ESKELUND). L'adénome se présente sous forme d'une petite masse, gris bleuté, nettement délimitée ; le carcinome apparaît comme une tumeur jaune-grisâtre, à contours flous. Notons la multiplicité possible du type bénin, qu'il soit ou non sécrétant.

c) *Schéma clinique*. — Il est à peine besoin de rappeler les accidents paroxystiques d'hypoglycémie entraînés par ces néoformations. Dans le carcinome s'y associent volontiers des troubles digestifs, de l'ictère, des douleurs solaires. Les insulomes sans activité hormonale sont, bien entendu, le plus souvent des trouvailles accidentelles. Ils paraissent survenir d'ordinaire à un âge plus avancé que les tumeurs sécrétantes.

d) *Anatomie microscopique*. — Tumeurs et hyperplasies sont constituées par des cellules insulaires de type A et B avec prédominance de ces dernières. Elles ont toutefois des dimensions plus grandes et un cytoplasme plus pâle que normalement. L'adénome est classiquement bien encapsulé, en fait, la capsule fait défaut dans 1/4 des cas environ. Le carcinome, parfois partiellement circonscrit par du tissu conjonctif, envahit le parenchyme pancréatique voisin, libère des embols néoplasiques. L'hyperplasie est caractérisée par une polymacronésie langerhansienne. Les insulomes

sans activité hormonale ne se différencient pas, selon ESKE-LUND, des précédents sur le plan cytologique. Il serait intéressant de savoir si, dans ce dernier cas, il n'y avait pas une proportion plus forte de cellules A ayant entraîné un diabète léger passé inaperçu.

Ces tumeurs pancréatiques, bénignes ou malignes, peuvent être solides (cas le plus habituel), trabéculaires ou papillomateuses (cas le plus rare). Les mitoses y sont exceptionnelles. Le stroma est d'épaisseur variable et il n'est pas impossible de rencontrer des hémorragies intra-tumorales.

Les carcinomes métastasent habituellement dans le foie, leurs foyers secondaires étant également insulino-sécréteurs.

5° Dans le secteur rénal = *Hypernéphrome*.

a) *Fréquence*. — Elle est diversement appréciée. Classiquement très fréquentes (60 à 98 % des tumeurs rénales), ces tumeurs ont une incidence de 1,5 % dans la série de MELICOW, 2,2 % dans celle de FITE et de 4 % dans celle de RIOPELLE. Ces différences considérables sont probablement dues au fait que certains auteurs font une distinction entre les tumeurs « hypernéphroïdes communes » et les « hypernéphromes vrais ». Il y a peut-être, d'ailleurs, quelque subtilité à observer cette nuance puisque « l'analogie de structure des deux groupes et l'existence de formes hybrides montrent qu'ils sont reliés par plusieurs points » (RIOPELLE). Nous verrons, plus loin, comment notre conception permet d'envisager ces rapports.

b) *Anatomie macroscopique*. — Les hypernéphromes sont des tumeurs solides, de consistance ferme, nettement délimitées quoique privées de capsule. Le volume et le poids sont variables, la moyenne est autour de 1.180 gr. A la coupe, elles apparaissent divisées en lobes, d'une teinte blanchâtre ou jaune pâle, souvent ponctuées de petits foyers hémorragiques. On peut parfois découvrir un noyau fibreux central infiltré de calcaire. L'aspect bigarré paraît être particulier aux tumeurs hypernéphroïdes communes.

c) *Schéma clinique*. — L'hypernéphrome « vrai » a une évolution particulièrement lente et insidieuse. La symptomatologie, très tardive eu égard au volume habituel de la tumeur à l'intervention, est faite essentiellement de douleurs et d'hématuries. Les tumeurs hypernéphroïdes se développent d'ordinaire beaucoup plus rapidement. Bien entendu, la taille de ces tumeurs rénales les rend en général palpables.

d) *Anatomie microscopique*. — « Les cellules épithéliales composant ces tumeurs, écrit RIOPELLE, sont de deux types morphologiques fondamentaux. Le type prédominant dans ces cas est une cellule polygonale à contours tranchés et cytoplasme abondant. Le noyau est généralement petit, condensé, riche en chromatine... Le cytoplasme comprend des granulations acidophiles, soit discrètes, soit presque confluentes : dans le premier cas, il est plutôt pâle avec un aspect particulier, vitreux, dans le second il est opaque et sombre. Les deux aspects sont reliés par toutes les formes de transition ». Ces éléments prennent une disposition en travées ou parfois en alvéoles.

Il est particulièrement intéressant de noter que le même auteur décrit avec précision des variantes à ces deux grands types fondamentaux ; l'une est caractérisée par sa grande taille, son cytoplasme d'aspect aqueux, filamenteux, et représente sans doute une forme dégénérative ; l'autre, riche en cytoplasme, granuleux, intensément acidophile, à petit noyau, a une allure « *rappelant de très près* » l'*oncocyte* ; la dernière, enfin, se présente comme une cellule spumeuse.

Le stroma de ces néoplasmes est peu abondant, souvent hyalinisé, parfois calcifié. Quant à l'association d'hypernéphrome à d'autres tumeurs dans le même rein (sarcome, épithélioma épidermoïde, fibro-myo-lipome) signalée par plusieurs auteurs, elle ne saurait nous surprendre et apporte une confirmation supplémentaire à notre conception. Nous y reviendrons en détail dans le cadre des « tumeurs à polyodocytes mutants ».

e) *Justification du classement et cas personnels.* —

Nous rappellerons seulement ici que FEYRTER considère ces tumeurs comme des carcinoïdes développés à partir des îlots de BECHER du rein, ce qui explique la place que nous avons assignée aux hypernéphromes parmi les néoformations à polyodocytes.

Un fait sur lequel nous voulons attirer l'attention est le pourcentage élevé de métastases intra-thyroïdiennes imputables à ces tumeurs, constatation d'autant plus curieuse que les foyers cancéreux secondaires, dans cette glande, sont peu fréquents. Nous soulignons dès maintenant cette étrange affinité, nous proposant d'y revenir ultérieurement.

Il nous a été donné d'examiner deux cas d'hypernéphrome. L'un, spécimen (P 54-29), nous a été obligeamment envoyé par le Docteur RAVINA que nous remercions vivement de sa courtoisie ; l'autre provient de la Clinique des maladies mentales et nerveuses du Professeur LAFON (Spécimen N 53-9).

Le premier se présentait comme une masse parfaitement arrondie, blanc-jaunâtre, de 3,5 cm de diamètre environ. Elle ne déformait nullement la surface de l'organe et ne pouvait se découvrir qu'à l'ouverture du rein. Sous le microscope ces deux spécimens répondaient exactement à la description donnée ci-dessus. La pièce P 54-29 montrait surtout des empilements de cellules en longues travées rubannées rappelant tout à fait la succession des anneaux du tænia. Les noyaux étaient assez petits, très chromatiques, parfois crénelés (fig. 55). Le spécimen N 53-9 avait, au contraire, une structure très nettement alvéolaire ou folliculaire, les éléments se groupant en une ou plusieurs assises autour de nombreuses lacunes hémorragiques. Ici les noyaux étaient de taille nettement supérieure, de forme tourmentée et souvent presque monstrueux. Comme l'a noté RIOPELLE, on assiste dans la même tumeur à la juxtaposition de cellules oxyphiles granuleuses et de cellules optiquement vides reliées par des termes de passage. Nous avons appliqué la technique de BENSLEY pour les îlots

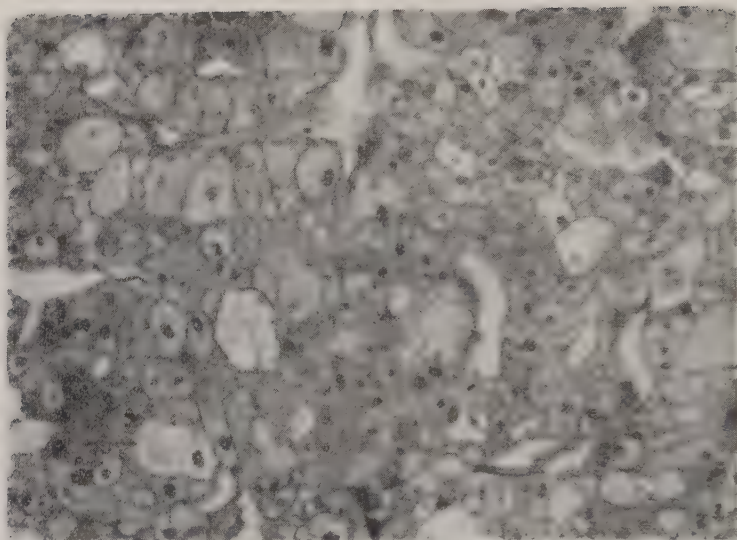


FIGURE 55
Tumeurs à cellules claires du Rein

pancréatiques à nos hypernéphromes, ce qui nous a permis de constater la présence dans les éléments les plus petits de très nombreuses granulations violet-pourpre. Nous avons fait une constatation du même ordre avec la coloration au Luxol fast blue.

16° *Dans le secteur parathyroïdien = Hyperplasies et Tumeurs à cellules claires.*

Nous comprenons sous ce titre les hyperplasies et les néoformations constituées par les cellules principales acidophiles pâles et claires d'une part, et les cellules « was-serhelle » d'autre part.

a) *Fréquence.* — Ces lésions parathyroïdiennes sont assez souvent rencontrées. WOOLNER et ses collaborateurs ont pu en relever 140 cas entre 1935 et 1951 pour la seule Mayo Clinic. Il faut remarquer que tous avaient entraîné une hyperparathyroïdie. On peut donc supposer que certaines tumeurs

sans traduction clinique évocatrice ont pu passer inaperçues. Sur la masse de cas rapportés par les auteurs américains le type tumoral le plus fréquent était l'adénome simple (115), le plus rare le carcimome (2 seulement).

b) *Anatomie macroscopique.* — Les adénomes, qu'ils soient uniques ou multiples, se présentent comme des masses lisses ou quelque peu irrégulières, de dimensions et de poids variables (de moins de 100 mgr à plus de 10 gr.). A la coupe, la tumeur est homogène, d'un brun-jaunâtre plus soutenu que le tissu normal. Parfois, cependant, la section révèle des foyers hémorragiques, des zones calcifiées, des kystes. La consistance est parfois molle, parfois ferme.

L'hyperplasie primitive à cellules « wasserhelle » forme de grosses masses tissulaires, d'un poids moyen de 19 gr., avec parfois fusion des glandes supérieures et inférieures en haltère. L'allure générale est celle d'une tumeur irrégulière avec aspect pseudopodique. A la coupe, la formation est d'un brun chocolat et la constatation de kystes est banale.

c) *Schéma clinique.* — Un syndrome d'hyperparathyroïdie accompagne ces tumeurs. Il est fait, comme on sait, de manifestations osseuses cliniques (douleurs, fractures, tuméfactions) et radiologiques (ostéose fibro-kystique), de signes urinaires, digestifs et neuro-musculaires. Le syndrome humoral juxtapose l'hypercalcémie, l'hypercalciurie, l'hypophosphorémie et l'hyperphosphaturie.

Beaucoup plus exceptionnellement, la tumeur peut être perçue à l'examen, comme dans le cas de DE GENNES et collaborateurs, où il s'agissait, d'ailleurs, d'un cancer parathyroïdien.

d) *Anatomie microscopique.* — Les adénomes comprennent d'ordinares plusieurs types cellulaires dont l'un peut prédominer, permettant un classement. La majorité de ces tumeurs sont formées de cellules principales, souvent groupées en acini autour d'une lumière vide ou remplie de colloïde. Viennent ensuite, dans l'ordre de fréquence, les adénomes à cellules claires dont les éléments peuvent être

plus ou moins larges et sont comparables aux cellules des hypernéphromes (WOOLNER et Coll.)

L'anisocaryose est fréquente dans les tumeurs, de même que l'hyperchromatisme nucléaire, la pycnose et le caryor-rhexis. Fait important : la présence de noyaux géants n'indique pas forcément un processus malin, mais les néoformations qui en contiennent provoquent toujours un hyperparathyroïdisme sévère. Nous retrouverons la première de ces notions à propos des adénomes chromophobes hypophysaires. Elle est également valable pour les tumeurs de Hürthle, les phéochromocytomes, les paragangliomes non chromaffines.

— Dans les hyperplasies à cellules claires, tout le parenchyme est transformé en large éléments polygonaux de plus de 40 μ , à noyau basal, à cytoplasme optiquement vide ou parsemé de rares granulations rosées. Quelques éléments oxyphiles peuvent s'y découvrir (comme dans les diverses tumeurs à polyodocytes décrites jusqu'ici).

— Les cancers parathyroïdiens, dont les critères histologiques de malignité sont habituellement difficiles à dégager, sont assez souvent aussi à cellules claires, mais de la variété dite transitionnelle, dont les dimensions sont moindres que celle des « wasserhelle » (cf. le cas de DE GENNES, SIMON, BRICAIRE et TOURNEUR).

7° Dans le secteur hypophysaire = Tumeurs chromophobes.

a) *Fréquence.* — Les plus fréquentes des tumeurs hypophysaires (entre 65 et 70 %).

b) *Anatomie macroscopique.* — Tumeurs rapidement évolutives et atteignant un volume en général important. De consistance molle à cause de leur intense vascularisation, elles ont une coloration blanchâtre ou brune. A la coupe, on découvre souvent des foyers hémorragiques, des zones de nécrose et des kystes parfois de grande taille. Le développement de la néoformation entraîne la compression du tissu nerveux et l'usure des pièces osseuses de voisinage.

c) *Schéma clinique*. — Ces tumeurs, en raison même de leur évolution, associent les signes de déficit stimulinique à la symptomatologie tumorale (hémianopsie bitemporale, céphalées).

d) *Anatomie microscopique*. — Le plus souvent on a affaire à des cellules de taille variable, grossièrement cylindriques ou polygonales, à cytoplasme optiquement vide, à noyau tantôt petit, ou même pycnotique, tantôt considérablement augmenté. Le stroma est abondant, découpant des cordons dans la masse des cellules. Suivant l'architecture, on peut distinguer des tumeurs trabéculées, alvéolaires, pseudo-lobulaires et massives (DOTT et BAILLEY).

8° *Dans le secteur digestif = Carcinoïdes gastriques, appendiculaires, vésiculaires et intestinaux*. (20).

a) *Fréquence*. — Il s'agit de tumeurs rares, puisque, pour l'appendice, par exemple, elles ne représentent que 0,5 % de néoformations de cet organe. (GRANDCLAUDE et LACAZE, cités par BROUSSY et BARRY). J.-F. MARTIN, FEROLDI et CABANNE viennent de rapporter un cas de carcinoïde de l'ovaire développé dans un dysembryome kystique complexe au contact d'une muqueuse de type intestinal.

Dans sa thèse toute récente, PAUT cite les chiffres suivants : LETULLE 1 cas sur 700 appendices, MAC GRATH et MAC KARTHY 2 cas sur 5.000, LACK WOOD 1 cas sur 250, TORRÈS 2 sur 267.

b) *Aspect macroscopique*. — Il n'est pas très évocateur. C'est ainsi que pour les carcinoïdes appendiculaires, on découvre un nodule distal de la taille d'une cerise en moyenne, de consistance rénitente. Les constatations opératoires, au cours d'interventions gastriques ou intestinales, ne permettent pas habituellement le diagnostic.

(20) Nous précisons une fois encore ici, que nous prenons le terme de carcinoïde au sens de FEYRTER : tumeur à malignité modérée résultant d'un processus d'endophytie à partir de cellules claires. La remarque vaut pour toutes les circonstances où nous nous servirons de l'expression « carcinoïde ».

c) *Schéma clinique.* — L'attention peut être attirée sur l'appareil digestif soit par des signes banaux (crise appendiculaire), soit par la résistance au traitement d'un syndrome anémique (cas de BOULET et collaborateurs). Pour DURRIEUX et PERRUCHIO, l'association des troubles dyspeptiques vagues, d'une dysglycémie (souvent objectivée par l'épreuve d'hyperglycémie provoquée) et de lésions pigmentaires cutanées aurait la valeur d'un véritable « syndrome argentaffine » qui pourrait appeler l'attention sur un carcinoïde digestif.

d) *Aspect microscopique.* — La tumeur se présente sous forme de cordons anastomosés ou de boyaux arrondis. Entre ces groupes de cellules épithéliales, s'insinuent des travées conjonctives, hautement vascularisées. Il n'y a pas de capsule et on distingue, au large des cordons tumoraux, de petits îlots cellulaires ou même des éléments néoplasiques isolés qui s'enfoncent dans la sous-muqueuse et la musculature. Les cellules elles-mêmes se présentent sous trois aspects (MASSON) : soit sphériques ou polygonales à cytoplasme « spumeux », avec noyau rond à chromatine régulière ; soit prismatiques, rangées « en palissade le long de la basale » ; soit enfin allongées et fusiformes, serrées, fichées sur la basale par une extrémité effilée. DURRIEUX et PERRUCHIO signalent aussi des « cellules en rosettes autour de cavités de sécrétion (?) ». Avec le nitrate d'argent ammoniacal, on voit apparaître dans ces divers éléments des granulations argentaffines, tantôt diffuses, tantôt localisées à la partie basale du cytoplasme. Cette dernière condition n'a, d'ailleurs, rien d'indispensable comme l'ont souligné J.-F. MARTIN, DECHAUME et PAUPER-RAVAULT, P. MASSON et enfin STOUT. L'absence d'affinité pour l'argent serait, en particulier, quasi constante dans les carcinoïdes rectaux.

9° *Dans le secteur respiratoire = Carcinoïdes bronchiques.*

Dans la dernière édition (1953) de son ouvrage, FEYRTER, étudiant le bourgeonnement endophytique de « l'organe à

cellules claires bronchique » écrit que « sa réalité doit être présumée incontestable en raison des carcinoïdes de la région dont il serait difficile d'interpréter autrement l'origine. De tels carcinoïdes ont été vus lumineusement par HAMPERL (1937), juxtaposés aux carcinoïdes d'autres régions, après avoir été décrits par GEIPEL (1931) d'un point de vue différent, également acceptable, sous le nom de basaliomes ».

A côté de cette forme relativement bénigne de tumeur à cellules claires bronchiques, il faut faire place à des carcinomes de même nature comme en témoigne le travail de SCHNEIDER en 1942. Et FEYRTER pense que les formations décrites par WILL (1939) appartiennent au même groupe.

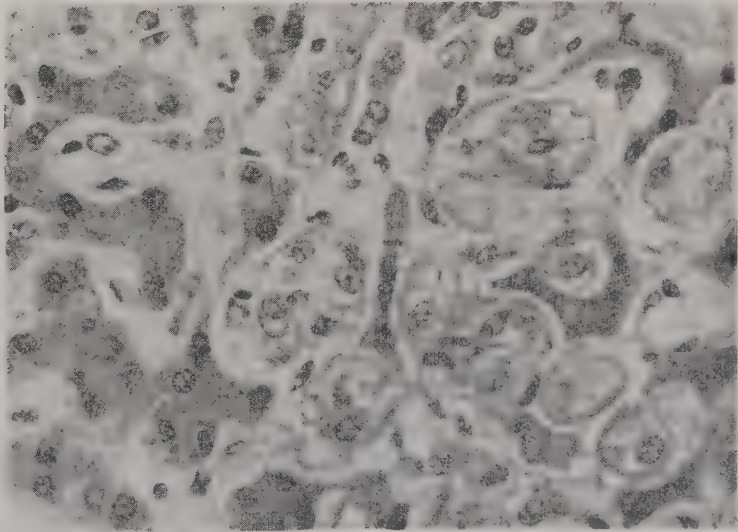


FIGURE 56
Mitose intra-hépatique d'un cancer bronchiolo-alvéolaire
(pièce du Professeur CAZAL)

Nous rappelons que le caractère argyrophile de ces tumeurs a pu être mis en évidence. Il convient de citer ici le mémoire de DELARUE, DEPIERRE, et PAILLAS consacré aux « préten-
dus adénomes bronchiques ». Sans nous laisser abuser par le terme de carcinoïde employé souvent pour désigner les épistomes bronchiques et que ces auteurs déplorent à juste titre, nous noterons avec intérêt l'assimilation faite par DELARUE et ses collaborateurs des épistomes aux « épithéliomas à stroma remanié » et surtout la mise en évidence par eux d'une tumeur bronchique à cellules myo-épithéliales. Nous reviendrons plus loin sur ces constatations du plus grand prix, mais il était nécessaire dès maintenant de souligner l'avantage qu'il y aurait à rapprocher les données de FEYRTER de celles des auteurs parisiens. Nous n'avons pu entreprendre cette confrontation, ne disposant pas de pièces anatomiques de cet ordre. On trouvera cependant un document photographique reproduisant une métastase hépatique d'une tumeur bronchique provenant de la collection du Professeur CAZAL qui a bien voulu nous le confier. On ne manquera pas d'être frappé par l'aspect « hypernephroma-like » des éléments néoplasiques (Fig. 56).

10° *Dans le secteur génital = Tumeur utérine à cellules claires.*

Il nous paraît important de rapporter ici, malgré son caractère exceptionnel, l'observation de MARZA et DOBRESKO. Il s'agissait d'une tumeur d'allure polypeuse développée sur le bas fond utérin, mesurant 7 cm sur 3, friable, de coloration jaunâtre et qui remplissait la cavité de l'organe. Au microscope, on a affaire à un épithélium à une ou plusieurs strates suivant les points, formé de cellules dont « *l'aspect rappelle celui des tumeurs à cellules claires du rein* ». Ces éléments passent, par stades successifs, à une forme de très grande taille avec inclusions de volume variable se colorant les unes avec le Soudan III, les autres

avec le bleu de Nil. Au microscope polarisant, le cytoplasme est riche en substance anisotrope. Par contre, les auteurs notent l'absence de résultat de la coloration caractéristique du glycogène et du mucicarmin. Le réticulum péri-tumoral, mais aussi un certain nombre de cellules, étaient colorés par le Laidlaw.

MARZA et DOBRESKO discutent, pour la rejeter, l'hypothèse d'une inclusion surrénale aberrante dégénérée, comme dans un cas d'HARTMANN et PEYRON. Ils concluent, au contraire, à une parenté vraisemblable avec les hypernéphromes, bien que « ceux-ci soient riches en glycogène ». Cet argument est tombé à l'heure actuelle, puisque RIOPELLE a montré que justement « l'hypernéphrome vrai » n'en comportait que peu ou pas.

Nous signalerons ici que, l'année dernière, KELLER, ANGEL et KELLER ont attiré l'attention sur des placards « à cellules claires » qu'ils ont trouvés dans des tumeurs utérines, mais, celles-ci, du type épithélioma pavimenteux stratifié du col. Si ces faits ne sont pas absolument comparables aux précédents, ils présentent tout de même un intérêt certain lorsqu'on les rapproche des idées de MASSON sur les cellules profondes des nævi. Ajoutons que, pour les auteurs strasbourgeois, le pronostic de ces épithéliomas avec placards d'éléments clairs est particulièrement grave.

III. — TUMEURS A POLYODOCYTES MUTANTS

Ce que nous avons dit dans les précédents chapitres concernant l'évolution possible du polyodocyte dans le sens conjonctif, nous oblige à aborder sous cette rubrique le double problème des *tumeurs mixtes* et des *carcino-sarcomes*.

1° LES TUMEURS MIXTES :

On ne saurait, aujourd'hui, envisager la question si débattue des tumeurs dites mixtes sans faire état d'emblée des travaux désormais classiques de LEROUX. Avec LEROUX-ROBERT et DILLANGE, il a établi un fait fondamental : *Les tumeurs dites mixtes des glandes salivaires sont des néoformations épithéliales à placer dans le cadre des épithéliomas de parenchymes glandulaires*. Cette notion de base peut être étendue, croyons-nous aux tumeurs mixtes d'autres organes, ainsi qu'en témoigne, d'ailleurs, l'article précédemment cité que DELARUE et ses collaborateurs ont consacré aux épistomes.

Analysant les différents constituants épithéliaux de ces néoplasmes salivaires, LEROUX et ses collaborateurs décrivent quatre types fondamentaux : les cellules cylindro-cubiques éosinophiles, les cellules cylindro-cubiques basophiles, les cellules cylindro-cubiques claires et de petites cellules foncées. Diverses « déviations » de ces formes peuvent en outre être reconnues. Ce sont les cellules cylindriques mucipares, les cellules de type sudoripare, les cellules myoépithéliales et les cellules malpighiennes.

Pour ces mêmes auteurs, les éléments éosinophiles proviendraient de l'épithélium de revêtement des canaux intralobulaires, les basophiles des cellules de l'assise externe des acini ou des canaux extralobulaires ou encore de celle des canaux intralobulaires après différenciation au sein

des foyers inflammatoires. « Les cellules claires, écrivent-ils, sont à notre avis tout à fait *comparables* « *aux cellules claires* » *des tumeurs rénales* (21) et ont, comme elles, pour origine des éléments glandulaires préalablement modifiés ou à différenciation anormale ». Quant aux petites cellules foncées polymorphes, elles paraissent « surtout liées aux modifications que fait subir le stroma aux éléments épithéliaux ». C'est là, en effet, le point crucial de la conception de LEROUX : les tumeurs mixtes comportent essentiellement une interaction épithélio-conjonctive. « *Sous l'influence d'une action des cellules épithéliales* » *de nature imprécise, le tissu conjonctif se modifie dans le sens d'une disparition des basales et d'une raréfaction vasculaire*. Ainsi se justifie le nom d'épithélioma à stroma remanié ultérieurement donné à ces tumeurs.

La classification morphologique de LEROUX répond indiscutablement à la réalité des aspects rencontrés dans les tumeurs mixtes. Mais, envisageant la question sous un angle plus vaste que celui des seules néoformations salivaires, et alerté par diverses constatations faites en étudiant le système des « cellules claires », il nous paraît important d'en reprendre certains points.

1° *Que sont les « cellules claires » signalées par LEROUX ?*

L'auteur parisien les décrit comme des éléments de même taille et de même forme que les cellules basophiles, pourvues d'un cytoplasme clair, bien délimité, et d'un noyau central. Tantôt isolées, tantôt groupées par 6 à 10, au sein de plages cellulaires d'autre type, elles peuvent proliférer au point de constituer l'ensemble de la tumeur, s'ordonnant alors en travées ou en lobules dont la « disposition rappelle beaucoup celles de glandes à sécrétion interne ». Pour LEROUX, on pourrait les considérer « comme une forme de cellule différenciée à type muqueux ». Nous avons rapporté dans un précédent chapitre (cf. Cellules

(21) C'est nous qui soulignons.

claires et Glandes salivaires) des documents iconographiques prouvant que des polyodocytes peuvent sortir des parois canaliculaires au cours d'inflammation chronique des glandes salivaires. L'existence de « cellules claires » relevant du système de FEYRTER avait d'ailleurs, on s'en souvient, été démontrée dans la muqueuse des canaux excréteurs des glandes salivaires par ALTMANN et par BUCHNER. Nous pensons donc que les éléments vus par LEROUX, ceux décrits par les auteurs germaniques et ceux rencontrés par nous ne font qu'un. Cela n'a rien de surprenant : puisque les tumeurs mixtes sont de nature épithéliale, il est parfaitement normal que la cellule épithéliale polyodocytaire participe comme l'épithélium banal à leur constitution.

2° *D'autres formes de polyodocytes existent-elles dans les tumeurs mixtes salivaires ?*

En parcourant les nombreuses microphotographies qui illustrent le mémoire de LEROUX, nous sommes tombé en arrêt devant les figures 5, 7 et 11. La première et la dernière représentent des « formes dégénératives de cellules éosinophiles ». On y voit des éléments volumineux, arrondis ou polygonaux, granuleux, très pâles « rappelant, dit l'auteur, des cellules sudoripares » et formant des plages dont la partie centrale est une flaque d'aspect sablonneux résultant de la cytolyse de certaines de ces cellules. Or, nous avons déjà rencontré des formations identiques : dans nos craniopharyngiomes, dans le sein, dans les plexus choroïdes, souvent à un stade évolutif beaucoup moins avancé, et reliées, comme ici, à des éléments éosinophiles. La figure 7 du travail de LEROUX présente un intérêt plus grand encore. Elle montre des « cellules conjonctives ayant subi une dégénérescence spongiocytaire » et « une zone pseudo-cartilagineuse provenant de la dissémination de cellules basophiles plus ou moins atrophiées au sein d'un stroma homogène provenant de la hyalinisation des cellules spongiocytaires sus-décrites ».

Outre qu'il n'y a pas de preuve décisive que ces éléments soient de nature conjonctive, nous sommes surpris, en raison de leur étroite parenté morphologique avec les « formes dégénératives de cellules éosinophiles » signalées il y a quelques lignes, que la même origine n'ait pas été retenue pour eux. Certaines de nos microphotographies présentent des images rigoureusement superposables. Il est difficile d'admettre l'origine conjonctive des mêmes cellules trouvées dans nos craniopharyngiomes et, dans les hypernéphromes « vrais », RIOPELLE décrit des « foamy-cells » identiques dont la nature épithéliale ne peut être mise en doute.

Nous pensons donc, en conséquence, avoir affaire à des cellules répondant à la description du polyodocyte mutant, dont nous avons dit qu'il représentait une modalité évolutive du polyodocyte aboutissant soit à la cytolyse avec constitution de plages de substance fondamentale, soit à la formation de structures épidermoïdes.

Si l'on veut bien se référer à nos figures 29, 30 et 31 représentant une tumeur mixte parotidienne, on y constatera la présence de très nombreux polyodocytes en cours de migration. Comment, alors, ne pas accorder au système polyodo-paraépithélial un rôle important dans la constitution des tumeurs mixtes salivaires ? Mieux, comment ne pas être frappé par la ressemblance des cellules dites « basophiles indifférenciées » par LEROUX avec les adamantoblastes des craniopharyngiomes, ressemblance si évidente que cet auteur lui-même n'hésite pas à les qualifier « adamantinoïdes » !

Mais, ici, un point litigieux : ces cellules, dans les craniopharyngiomes, ont un cytoplasme pauvre mais *très clair*. LEROUX parle de cellules *basophiles*. En l'absence d'une description explicite de ces éléments, on ne saurait admettre qu'un histopathologiste de cette qualité ait usé de ce qualificatif pour désigner l'aspect général sombre de ces cellules à noyau proportionnellement très grand et non la coloration du cytoplasme. Dans ces conditions, il nous

est impossible d'établir une identité entre les deux types de cellules adamantinoïdes, celles décrites par LEROUX dans les tumeurs salivaires et celles que nous-mêmes, après nombre d'auteurs, avons retrouvées dans les craniopharyngiomes, lesquels se présentent à l'occasion comme des tumeurs mixtes. Réserveons toute conclusion définitive sur ces analogies morphologiques jusqu'au moment où nous aurons passé en revue des études portant sur d'autres épithéliomas à stroma remanié développés dans des organes différents.

3° *Existe-t-il des cellules polyodocytaires dans les tumeurs mixtes d'autres organes ?*

Nous avons antérieurement (cf. Cellules claires et Glandes mammaires) fait état d'un travail de HAMPERL consacré aux cellules myoépithéliales du sein. Cet auteur y rappelle les recherches de PEYRON, d'AUBER et WERNICKE, de PITSCHUGIN et de NIEBERLE sur les tumeurs dites mixtes de la mamelle chez le chien. Il indique qu'avec l'hémalum-érythrosine-safran on voit une prolifération très importante de cellules myoépithéliales qui finissent par se séparer les unes des autres et prennent une forme grossièrement réticulée. PITSCHUGIN et NIEBERLE parlent effectivement « d'épithélium réticulé » et le comparent « aux cellules épithéliales de l'organe adamantin » ! (On appréciera comme il convient, au passage, ce rapprochement qui s'était imposé, dans les glandes salivaires, à LEROUX). Entre ces cellules s'accumule une substance qui, à la longue, va présenter les réactions du mucus. A ce stade s'est constitué un aspect myxomateux qui cède la place, par la suite, à un aspect chondro-muqueux par modification de la forme des cellules. En même temps se forment de nombreuses fibres argentaffines, en rapport avec les éléments myo-épithéliaux et qui aboutissent à la constitution de fibres collagènes. Bref, conclut HAMPERL « la pensée que les cellules myoépithéliales, dans certaines conditions, présentent non seulement la forme de vrais fibres

musculaires lisses, mais aussi les potentialités évolutives du mésenchyme ne nous surprendra pas ».

Si l'on veut se souvenir :

- 1° que l'article de l'auteur germanique est de trois ans postérieur à ceux de LEROUX ;
- 2° que les cellules myothéliales n'avaient pas été très étudiées en France, malgré les travaux de MASSON (1923) et de PEYRON (1924-1926)
- 3° qu'il y a dans les glandes salivaires des cellules myothéliales assez difficilement visibles à l'état normal ;
- 4° que dans la glande mammaire (nos observations en témoignent), on peut trouver des formes de sortie claires de cellules myothéliales,

on peut considérer comme légitime d'utiliser les enseignements de HAMPERL à la solution du problème posé par les cellules adamantinoïdes de LEROUX.

Les faits enregistrés dans les tumeurs mixtes des glandes mammaires peuvent à bon droit être considérés comme ayant leurs équivalents dans les glandes salivaires. Rien ne s'oppose à ce que les cellules myo-épithéliales, ici comme là, prennent un type clair, arrondi (cf. notre figure 28 et la comparer à notre figure 33), ou une disposition réticulée évoquant l'épithélium adamantin. La formation adamantinoïde de LEROUX peut être suspectée d'avoir une telle origine avec d'autant plus de vraisemblance que cet auteur a noté l'existence dans ses tumeurs mixtes de cellules myo-épithéliales qu'il se voit obligé de considérer comme une « déviation myoïde des cellules de l'assise externe de cer-

lains canaux ». L'explication suggérée par les travaux d'HAMPERL ne saurait croyons-nous, être rejetée sans examen.

Elle fait jouer, objectera-t-on, aux éléments myo-épithéliaux un rôle difficile à accepter dans la genèse des tumeurs mixtes en général (22) .

Aussi bien ne pensons-nous pas que la question se pose ainsi. Nous serions plutôt disposé à admettre que les tumeurs mixtes dérivent d'éléments du système polyodocytaire dont la variété myo-épithéliale est un représentant. Cette conviction se fonde sur le fait que ce sont précisément les organes où l'existence d'un contingent polyodocytaire est nettement établie qui sont le siège de prédilection des épithéliomas à stroma remanié (glandes salivaires, glande mammaire, hypophyse, rein, poumon, etc...) Nous ajoutons que l'on peut établir une fréquence d'apparition inversement proportionnelle entre tumeurs mixtes et tumeurs à prépolyodocytes ou à polyodocytes vrais : dans les secteurs du système où ces dernières sont rares, les épithéliomas à stroma remanié sont fréquents et réciproquement.

MM. J-F. MARTIN, J. FÉROLI et F. CABANNE ont tout récemment fait état de notre conception à propos de *tumeurs mixtes de l'orbite* dans lesquelles, ils ont rencontré de véritables collerettes de cellules claires et d'indiscutables formes de passage entre les éléments myo-épithéliaux et ces dernières.

(22) Si l'on s'étonnait de rapprochements entre tumeurs mixtes mammaires et salivaires, nous trouverions une justification de plus dans un travail de GRICOUROFF (1950-1952) qui montre : que, dans la glande salivaire normale, seule l'assise cellulaire externe des canaux interlobulaires s'imprègne par l'argent qui relève leurs fibrilles ; que dans certaines altérations inflammatoires ces cellules argentaffines basales peuvent se stratifier, de même dans les tumeurs mixtes, où ces cellules fibrillaires sombres périphériques vont donner les formations pavimenteuses et certains aspects mésenchymateux. Il y a donc tout lieu de penser qu'il s'agit d'éléments myo-épithéliaux.

Nous verserons au dossier deux cas inédits de tumeurs mixtes thyroïdiennes. L'une, à son début, provient du service du Professeur LAFON, l'autre, passée au stade de malignité, nous a été confiée par notre maître le Professeur LAMARQUE, dans le service de qui elle avait été opérée par le Professeur agrégé NÈGRE.

Nous avons brièvement parlé déjà de la première (cf. Cellules claires et Corps thyroïde). Elle se présentait comme un petit goître chez un myasthénique et a fait l'objet sous l'angle clinique de la thèse de DELEUZON. Sous le microscope, on distinguait des plages glandulaires tantôt actives, tantôt (et le plus souvent) riches en colloïde et bordée d'un épithélium endothélioïde. *Fait remarquable, ce goître était extrêmement fourni en cellules interfolliculaires claires.* Les coupes en série devaient nous révéler, à peu près au centre de la glande, une coulée conjonctive épaisse, d'un jaune franc avec l'hémalun-érythrosine-safran, au sein de laquelle on distinguait plusieurs ordres de formation. On trouvait, d'une part, des reliquats de follicules thyroïdiens aplatis, profondément remaniés et en voie de dégénérescence, d'autre part, une nappe étendue de gros éléments granuleux, à peine rosés, en tout point comparables aux cellules en « dégénérescence spongiocytaire » des glandes salivaires (LEROUX) et à celles que nous avons signalées dans les craniopharyngiomes, dans le sein, etc... Certaines de ces cellules étaient des plasmods (et on en voit également dans les figures de LEROUX). Les noyaux pycnotiques, l'existence d'une plaque amorphe au centre de cette nappe cellulaire témoignent de l'évolution dégénérative de ces éléments. Il paraît vraisemblable que la très dense substance fondamentale de voisinage résulte d'un pareil processus cytolytique. Combinée à des cellules isolées souvent cernée d'un halo clair, elle constitue une structure chondroïde absolument semblable à celle remarquablement analysée par LEROUX dans les tumeurs mixtes salivaires (fig. 62). Ainsi se justifie, croyons-nous, le diagnostic de tumeur mixte que nous avons porté pour cette pièce, malgré le caractère encore peu avancé des lésions.

Il n'en va pas de même pour la deuxième observation. Cette tumeur avait le volume d'une mandarine, son centre était nécrosé, expliquant l'issue, à l'ouverture de la pièce, d'une bouillie abondante qui fit penser à un abcès. Le tissu tumoral ne respectait que le pôle supérieur d'un lobe ; il avait une teinte blanc jaunâtre avec, çà et là, des marbrures brun-rouge répondant à des zones infarctées. Lorsque nous avons voulu faire des prélèvements dans cette thyroïde, nous avons eu la surprise de sentir le scalpel s'ouvrir péniblement un passage à travers des banes de consistance cartilagineuse et même buter sur des formations osseuses qui ont rendu nécessaire l'emploi du décalcificateur.

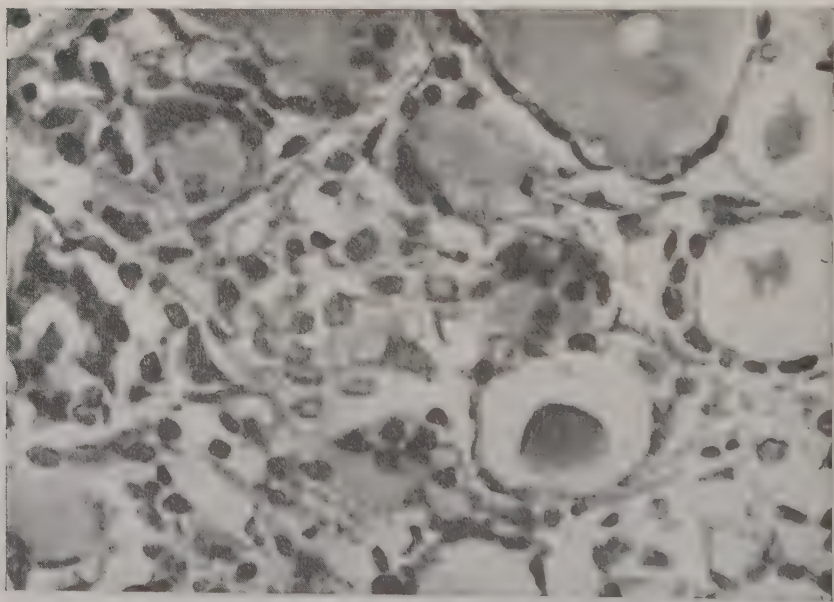


FIGURE 57

Tumeur mixte thyroïdienne. Zone à structure glandulaire conservée. Noter les éléments oxyphiles granuleux interfolliculaire et les images de sortie des cellules claires.

(Cliché *Biologie Médicale*).

L'examen histologique a donné lieu aux constatations suivantes :

1° A la jonction du tissu sain et du tissu néoplasique on distinguait, entre les follicules remplis d'une colloïde abondante, de nombreux éléments du système polyodocytaire. La figure montre nettement des « cellules claires » interfolliculaires, des cellules également optiquement vides

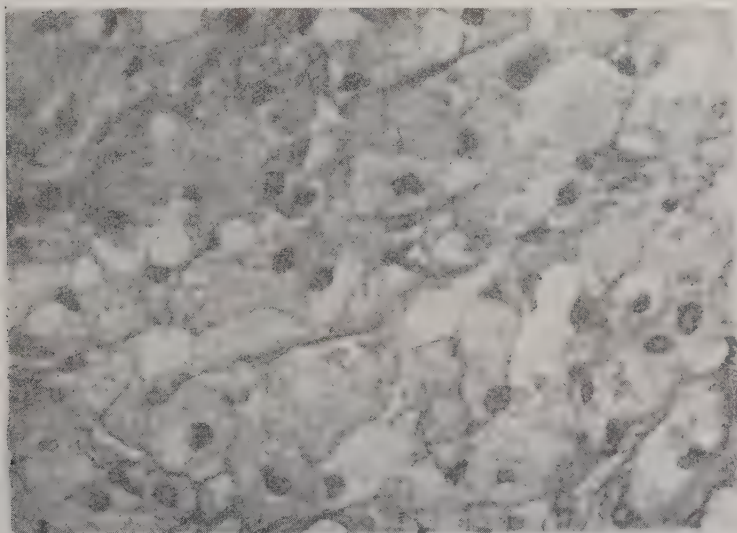


FIGURE 58
Tumeur mixte thyroïdienne
Polyodocytes mutants en cours de dégénérescence

mais à noyau pycnotique, enfin des cellules granuleuses oxyphiles pâles, de grande taille, isolées ou fusionnées en plasmodes et répondant, semble-t-il, à des polyodocytes mutants au début de leur évolution. A gauche de la préparation, on peut voir un polyodocyte en train de quitter la paroi folliculaire.

2° En s'éloignant du tissu glandulaire normal, on pénètre dans des zones où la confusion cellulaire est extrême. On peut y suivre, tout de même, parmi les cellules conjonctives et inflammatoires, les mêmes éléments oxyphiles pâles, granuleux, déjà rencontrés. En plusieurs points, s'individualisent dans cette cohue cellulaire de grands éléments, grossièrement fusiformes, à noyau grenu, monstrueux, très colorés, allongés, au cytoplasme violemment teinté en rouge pourpre avec l'hémalum-érythrosine-safran. Ces divers caractères nous permettent de les considérer *comme des cellules musculaires malignes*.

3° On assiste par endroits au groupement des cellules granuleuses, oxyphiles pâles précédentes en formations bulbeuses, édifiant ainsi des *plages épidermoïdes*. Leur centre est parfois nécrosé, envahi de polynucléaires. En bordure, se détachent souvent des cellules étirées en fuseau, fortement éosinophiles, paraissant répondre à des transformations dans le sens myoïde. Ailleurs, ces mêmes éléments granuleux dégénèrent : ils prennent une apparence spumeuse, se décolorent, le noyau devient pycnotique. Leur lyse aboutit, ici encore, à la production d'amas de substance fondamentale qui se hyalinise et parfois se calcifie créant des *plages de tissu osseux* à contours géographiques. A leur périphérie, on peut retrouver, déjà prises dans la gangue osseuse, des cellules spumeuses incomplètement détruites (Fig. 57, 58, 59, 60 et 61).

Cette pièce nous paraît un exemple assez démonstratif de tumeur mixte développée, en grande partie au moins, à partir du système polyodo-para-épithélial. Son intérêt réside notamment dans la présence de cellules musculaires qui témoignent de la plasticité du polyodocyte, alors que dans le tissu thyroïdien la variété « basophile » décrite dans les glandes salivaires n'existe pas, à l'état normal comme

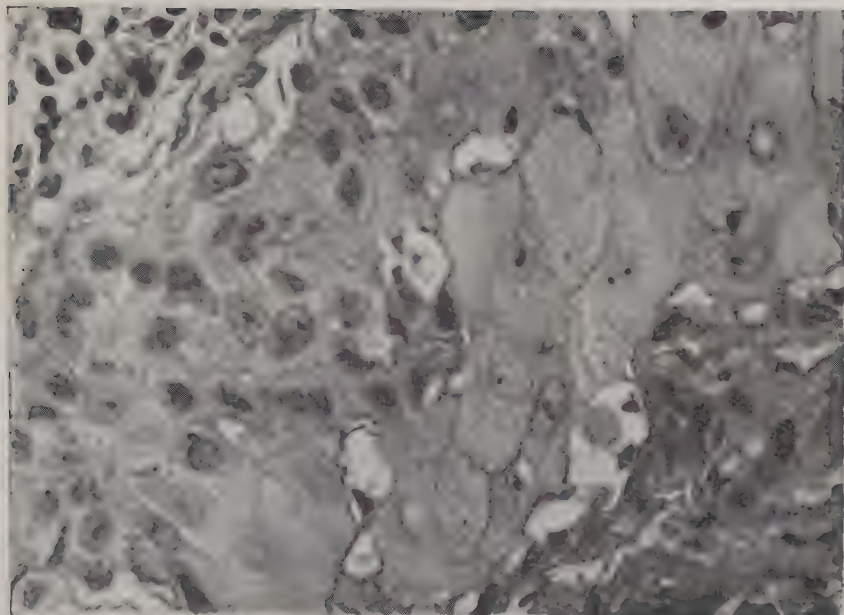


FIGURE 59
Tumeur mixte thyroïdienne — Evolution vers la structure épidermoïde
(Cliché *Biologie Médicale*).

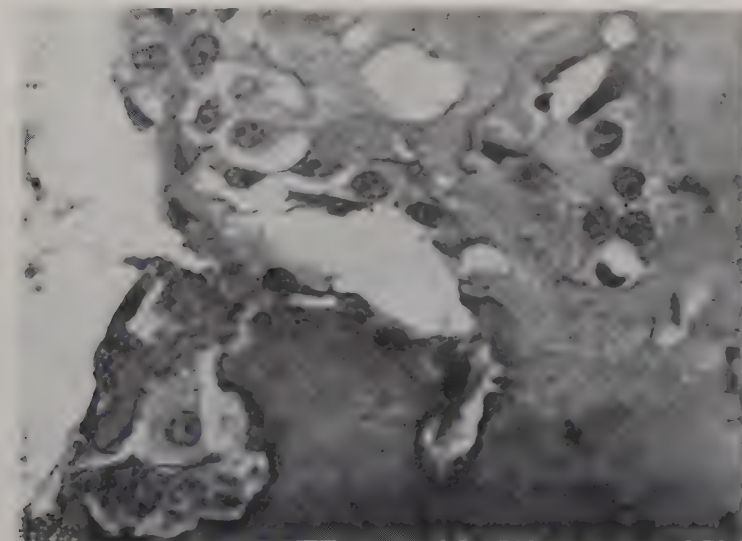


FIGURE 60
Tumeur mixte thyroïdienne. Zones chondroïde et ostéoïde

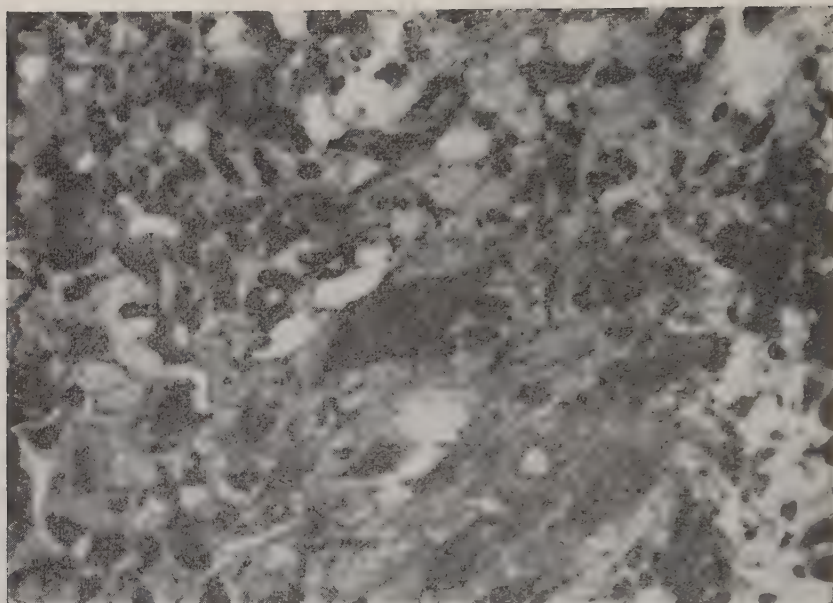


FIGURE 61
Tumeur mixte de la Thyroïde
Cellules malignes de type musculaire
(Cliché *Biologie Médicale*).

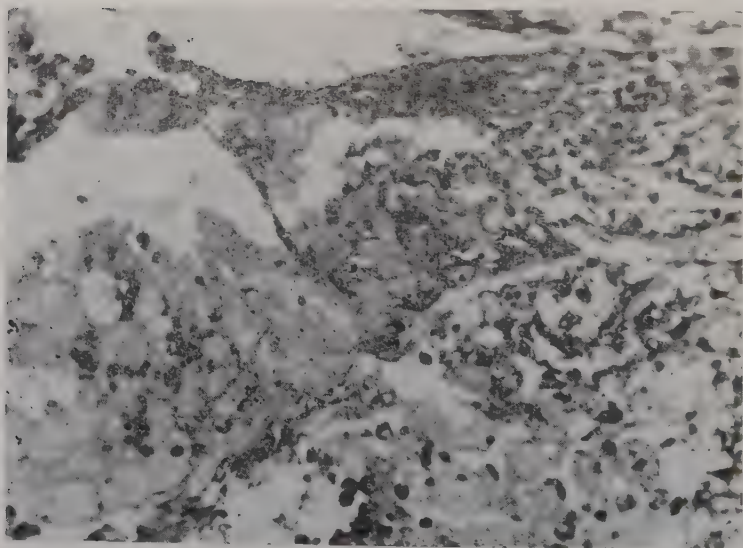


FIGURE 62
Rein : Plage de polyodocytes irritants en dégénérescence

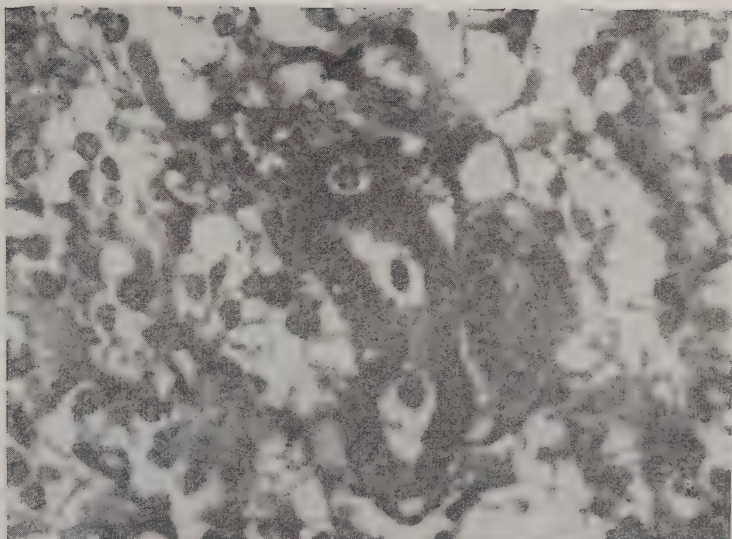


FIGURE 63

Rein : Cellule claire dans l'épithélium d'un tube rénal

à l'état pathologique. Nous pensons qu'on peut en tirer argument pour admettre que les éléments polyodocytaires peuvent élever dans certains organes, à l'état normal, leur potentiel myogène à la hauteur d'une « spécialité », (on a affaire alors à la cellule myo-épithéliale des secteurs exocrines), alors qu'il demeure latent, à l'état normal également, dans les secteurs endocrines, quitte à se démasquer à l'occasion de processus pathologiques.

Dans la tumeur qui vient d'être étudiée, des signes de dégénérescence maligne se manifestent aussi à partir de certaines formations épidermoïdes. La comparaison entre les aspects de cette néoformation et de nos figures 1, 2, 3, 4, 5 et 6 nous paraît très instructive.

Revenons maintenant avec plus de détails sur certains faits sommairement relatés dans le paragraphe consacré plus haut aux hypernéphromes. Dans son article déjà cité, RIOPELLE fait des remarques du plus haut intérêt. Il signale

notamment, dans certaines régions de ces tumeurs rénales où le « ciment intercellulaire » est abondant, la présence de cellules, en général de type spumeux, en bordure de cavités de désintégration, qui prennent une forme prismatique avec ponts intercellulaires. On ne saurait mieux décrire le passage d'éléments clairs polyodocytaires à la structure épidermoïde. Pourtant, l'auteur ne tente pas de rapprochement avec les cas de « co-existence » d'hypernéphrome et de cancer épidermoïde rapportés, par exemple, par MASSON et SIMARD ou par HUCKEL. En revanche, il relève avec quelque surprise « l'association », dans 3 de ses 13 cas, d'un hypernéphrome et d'un fibro-myo-lipome « profond » dans le même rein. (Il est bon de noter que, dans ce cas, l'hypernéphrome comportait des cordons de larges cellules, granuleuses, fortement oxyphiles, qui, manifestement, étaient des « oncocytes »). Une aussi forte proportion de tumeurs « associées » et toujours du même type ne permet pas d'envisager seulement une coïncidence. C'est pourquoi RIOPELLE a recherché dans la littérature des cas semblables et a pu constater, d'une part que des « associations identiques » avaient été relevées depuis fort longtemps au cours de la sclérose tubéreuse du cerveau (PELIZZI 1900-1901, de MONTET 1908, FISCHER 1911, FERIZ 1930), d'autre part que des hypernéphromes ont été faussement interprétés comme des restes surrénaux au sein de fibro-myo-lipomes du rein (KIRPICZNIK 1910). Fort de ces constatations, l'auteur américain tente d'interpréter les faits. Partant de cette idée que le fibro-myo-lipome peut être considéré comme une anomalie de développement, il envisage la nature dysgénétique équivalente de l'hypernéphrome. Mais il est obligé de convenir « qu'une telle combinaison de tumeurs d'origine hétérologue ou de structure hétérogène dans une même masse est une moindre présomption d'origine dysgénétique ». Néanmoins, il estime que les hypernéphromes peuvent être regardés comme des hamartoblastomes. Nous avons retrouvé une conclusion voisine dans le gros mémoire d'APITZ (1943).

Nous sommes donc replacé exactement ici (et cela ne nous surprend pas) dans les mêmes conditions de discussion que DELARUE et ses collaborateurs vis-à-vis de l'épistome. La conclusion doit être, croyons-nous, identique : nous avons affaire, dans ces cas où se juxtaposent des néoformations du type hypernéphrome et du type fibro-myolipome non pas à une association ni au développement dans des sens différents de cellules embryonnaires mais à *une tumeur mixte*. Elle s'oppose aux formations dysembryoplasiques comme l'épistome s'oppose à l'hamartome dans l'appareil respiratoire.

Ces tumeurs mixtes du rein peuvent être interprétées comme le résultat du développement dans le sens conjonctif de certains éléments de l'hypernéphrome, manifestant, là encore, le potentiel évolutif particulier au système polyodocytaire. Nous ferons remarquer au passage que dans les cas où ne paraissent pas exister des polyodocytes mutants évoluant vers la cytolyse, le tissu cononctif qui apparaît, à moins tendance à se présenter sous forme myxoïde ou chondroïde. A ce propos, il nous paraît intéressant de faire état d'une pièce provenant du service du Professeur CHAPTAL et dont le Docteur JEAN a bien voulu nous laisser prendre connaissance. Il s'agit d'un gros rein tumoral, bosselé et de teinte bigarrée, opéré par le Professeur TRUC. Ce spécimen, qui ne peut prétendre au diagnostic de tumeur mixte, *sensu stricto*, est néanmoins particulièrement instructif en raison des lésions qu'il présente. On peut y voir, en effet, *un adénome à « cellules claires » et une néoplasie offrant l'aspect d'un épithélioma papillaire*. Ce dernier peut, en outre, par certains caractères (architecture d'ensemble, imprégnation argentique, disposition en rosette à l'occasion) en imposer pour un *ependymome* (Fig. 62, 63). Or, d'une part, le tissu conjonctif des papilles est nettement myxoïde et d'autre part, nous avons pu mettre en évidence des sorties de polyodocytes hors de la paroi de canalicules ! Si nous n'avons pu suivre la filiation de ces divers éléments, il n'en reste pas moins une juxtaposition

troublante. De l'ensemble de documents que nous venons d'étudier peut se dégager, semble-t-il, la conclusion suivante :

Le système polyodo-paraépithélial a un rôle certain dans l'apparition de tumeurs mixtes en raison de la double potentialité épithéliale et conjonctive de certains de ces éléments (polyodocyte mutant). Réciproquement, ce pouvoir d'évoluer dans les deux sens que nous avons dégagé à diverses reprises au cours de ce travail reçoit une confirmation nouvelle par la démonstration de cellules polyodocytaires au sein des tumeurs mixtes. Les autres constituants épithéliaux des organes où ces néoformations se développent participent également à leur édification, soit parce qu'ils représentent, comme certaines cellules éosinophiles, d'autres stades du polyodocyte (cellule myothéliales, par exemple), soit parce que, non compris dans ce système, ils n'en subissent pas moins des transformations, peut-être sous l'influence d'une sécrétion « paracrine » déviée des « cellules claires », mais sûrement sous l'action de facteurs mécaniques (compression par modification du stroma, etc...) De sorte qu'en définitive les tumeurs mixtes ne mériteraient pas tellement le nom d'épithéliomas à stroma remanié que celui de tumeurs à épithélium remanié !

Remarquons, d'ailleurs, que notre conception, en raison de ce que nous avons dit dans le précédent chapitre, concilie une fois encore les théories jusqu'ici opposées qui voient dans les tumeurs mixtes soit une dysembryoplasie (CHEVAS-SU, Roux), soit le remaniement d'un épithélioma (LEROUX). Nous rejoignons ainsi les pénétrantes remarques de CAILLIAU qui, dans la discussion du mémoire de LEROUX, disait : « Monsieur LEROUX nous a parlé des métaplasies progressive et régressives ressortissant à des transformations de cellules évoluant vers un autre type cellulaire plus simple ou plus complexe, mais appartenant au même feuillet blastomérique ; il n'a pas envisagé les métaplasies de cellules épithéliales en cellules conjonctives, sans doute parce qu'il n'admet pas de semblables transformations. La culture des tissus, cependant, apporte un certain appui à une telle conception admise par les Américains... »

2° LES CARCINO-SARCOMES

Le problème des tumeurs mixtes conduit tout naturellement à celui des carcino-sarcomes. Nous y aurions été invité, d'ailleurs, par la constatation dans l'une de nos tumeurs mixtes thyroïdiennes (cf. ci-dessus) de cellules malignes conjonctives de type musculaire. Beaucoup plus frappante encore est, à cet égard, la statistique de RIOPELLE. Nous venons de voir la fréquence, relevée par ce même auteur, des hypernéphromes avec fibro-myo-lipome. Mais un de ces cas comportait, de plus, des lésions de léiomyosarcome et, dans sa série, deux autres hypernéphromes, sans fibro-myo-lipome, étaient « associés » à un sarcome (fibrosarcome et léiomyosarcome respectivement). *Autrement dit, sur 13 observations colligées par lui, nous relevons 6 fois une « co-existence » de l'hypernéphrome avec une tumeur conjonctive qui 3 fois était maligne !* L'hypernéphrome étant un épithélioma, c'est donc à trois carcinosarcomes que nous avons affaire ici.

Ces tumeurs, de classement difficile, ont fait l'objet de nombreux travaux. L'origine double de ces néoformations a été la première envisagée et le terme de carcinosarcome, dû à VIRCHOW, sanctionne cette opinion. Le même auteur pensait que les éléments conjonctifs ou épithéliaux qui composent cette variété de cancers, recevaient simultanément ou successivement une stimulation au développement malin. HERXHEIMER admettait qu'un carcinome peut provoquer une prolifération du stroma pouvant, par excès, passer à la malignité. Il proposait donc le terme de « carcinoma sarcomatodes ». On devait aussi considérer que ce double aspect témoignait d'un relais dans la malignité, le carcinome de la souris, transplanté, se modifiant dans le sens carcinosarcome pour aboutir parfois au sarcome (EHRlich et APOLANT). Enfin, comme on pouvait le prévoir, certains ont soutenu que l'aspect sarcomateux rencontré au sein de certains carcinomes relevait tout simplement de modifications morphologiques d'éléments épithéliaux sous

l'influence de facteurs tels que la compression (WELLS ; EWING ; KARSNER). MEYER, en une synthèse de ces opinions, reconnaît trois grands types à ces tumeurs.

1° « *Collision tumors* », par invasion mutuelle d'un sarcome et d'un carcinome initialement indépendants.

2° « *Combinaison tumors* » par prolifération d'une lignée conjonctive et d'une lignée épithéliale provenant d'un seul tronc.

3° « *Composition tumors* », où parenchyme et stroma deviennent tous deux blastomateux. Bref, toutes les hypothèses possibles ont été envisagées pour expliquer la juxtaposition dans une même néoformation de cellules épithéliales et conjonctives malignes. On doit à SAPHIR et VASS (1938) une remarquable revue générale de la question portant sur 153 cas de carcinosarcomes répartis comme suit :

36 dans l'utérus, 2 dans la trompe, 7 dans l'ovaire, 32 dans le sein, 17 dans la thyroïde, 1 dans la langue, 14 dans l'œsophage, 5 dans l'estomac, 1 dans le foie, 2 dans la vésicule, 1 dans le pancréas, 6 dans le larynx, 1 dans l'hypopharynx, 7 dans le poumon, 2 dans le rein, 4 dans la vessie, 1 dans l'uretère, 3 dans la prostate, 5 dans la peau, 1 dans l'oreille moyenne, 1 dans les glandes salivaires, 1 dans le sinus maxillaire, 1 dans la cavité nasale, 1 dans le corps ciliaire, 1 dans les grandes lèvres. Depuis la publication de ce mémoire, nous avons pu relever dans la littérature un certain nombre de ces nouveaux cas :

— Carcinosarcomes broncho-pulmonaires: WEBER (1939), SCHEIDEGGER (1940), HOCHBERG et coll. (1949), BLACK (1950), BERGMANN et coll. (1951).

— Carcinosarcomes utérins : SOPHIAN (1939), DIXON et DOCKERTY (1949), GLASS et GOLDSMITH (1941), BARNES (1941), LIEBOWICH et EHRLICH (1941), LIEBOW et TENNANT (1941), ROEMER (1941), WATSON (1943), JOFFE et coll. (1948), LISA et coll. (1948), WALTER (1949), NEAL et coll. (1950), GOODFRIEND et LAPAN (1950), HILL et MILLER (1951), CLARK et coll. (1952), KULKA et DOUGLAS (1952), DUNCAN et FAHMY (1953), STERNBERG et coll. (1954).

— Carcinosarcome œsophagien : STOUT et coll. (1949).

— Carcinosarcome rénal : RIOPELLE (1951).

Remarquons, tout d'abord, que les organes dans lesquels les carcinosarcomes paraissent se développer le plus volontiers, c'est-à-dire *le sein, l'utérus et la thyroïde* comportent tous des éléments du système polyodocytaire. SAPHIR et VASS ont noté par ailleurs que dans 27 cas sur 29 de carcinosarcomes du sein qu'ils ont réunis, « les parties carcinomateuses étaient des carcinomes des canaux ». Ceci posé, il faut reconnaître avec ces auteurs qu'un nombre important de cas publiés ne sont pas réellement des carcinosarcomes. En dehors d'aspects conjonctifs adoptés fausement par des cellules épithéliales malignes étirées, en dehors, également, d'invasion d'une tumeur conjonctive bénigne par un carcinome, il faut faire la part des lésions inflammatoires chroniques productives, dûes soit à la surinfection, soit à la radiothérapie des cancers épithéliaux. En sorte que, à notre avis, un bon critère du carcinosarcome serait la coexistence, au sein d'une même masse, de cellules conjonctives et épithéliales malignes et de formations non encore dégénérées de nature épithéliale (comme des zones épidermoïdes par exemple) et de nature « mésenchymateuse » (telles que du muscle, du cartilage ou de l'os). C'est le cas, notamment, des quatre observations de HILL et MILLER. Ces auteurs suggèrent le rôle, au moins dans certains de ces néoplasmes, de métaplasies pour expliquer la formation de cartilage et de tissu ostéoïde : « Pourtant, remarquent-ils, la présence du muscle strié peut difficilement être expliquée de la même façon ». Nous retrouvons ici l'embarras de nombre d'histopathologistes devant des images qui suggèrent une transformation possible des cellules épithéliales en éléments conjonctifs. On pourrait en dire autant à propos du très remarquable article de STERNBERG et de ses collaborateurs sur les « malignant mixed müllerian tumor », qui a le mérite de jeter franchement un pont entre les tumeurs mixtes et les carcinosarcomes. Les auteurs américains écrivent, « On considère que, dans

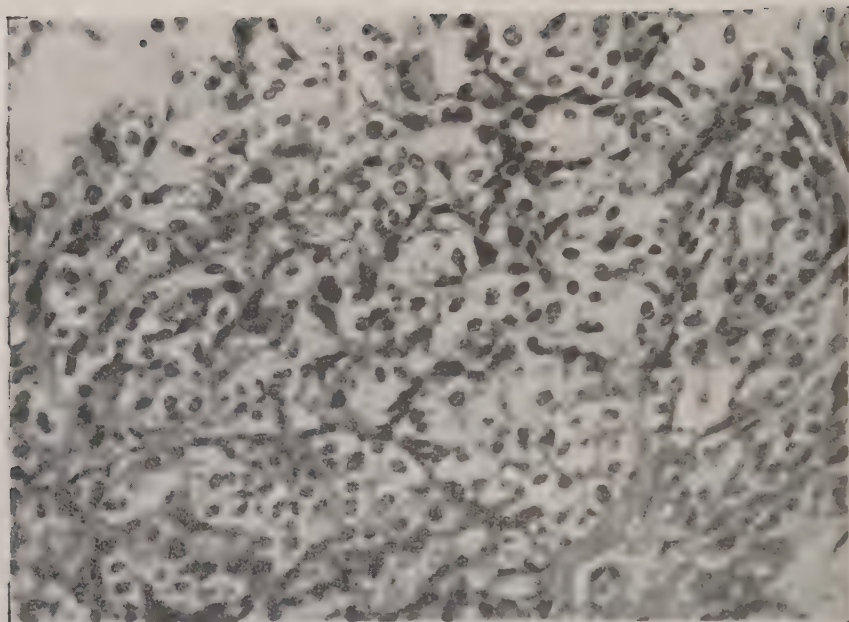


FIGURE 64
 Carcino-sarcome de la Thyroïde
 Plaque à structure épithéliale formée de cellules claires
 (Cliché *Biologie Médicale*).

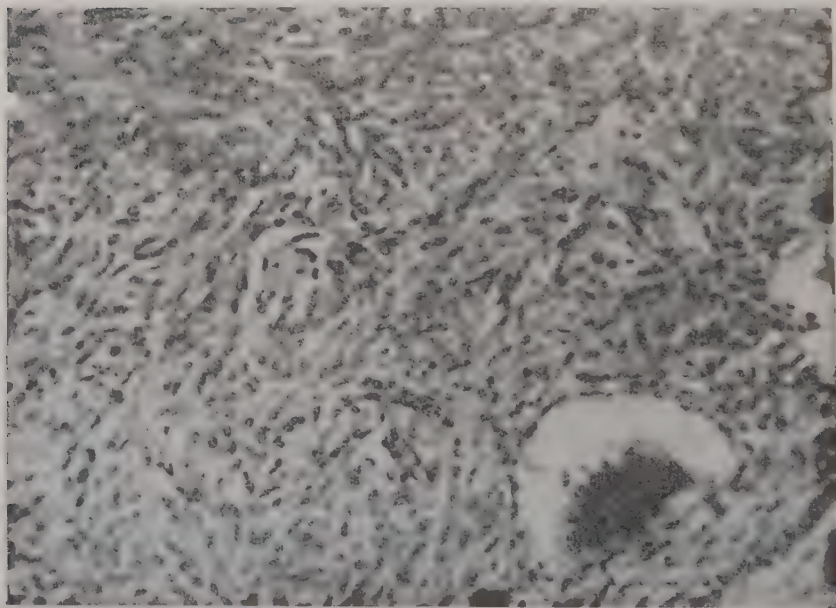


FIGURE 65
 Carcino-Sarcome de la Thyroïde — Plaque sarcomateuse
 (Cliché *Biologie Médicale*).

la plupart des tumeurs müllériennes mixtes, le tissu d'origine est le stroma de l'endomètre qui est probablement le tissu le moins différencié des dérivés müllériens persistant chez l'adulte. A partir de ce tissu, les divers éléments carcinomateux et sarcomateux de la tumeur peuvent résulter d'un processus métaplasique conditionné par les potentialités embryologiques du tissu müllérien ». Mais plus loin : « On peut aussi suggérer cette possibilité qu'une éventuelle tumeur mixte müllérienne puisse naître sous la forme d'un carcinome dans un dérivé müllérien et, en cours de développement, évoluer en tumeur mixte comprenant de vrais composants sarcomateux ».

Nous devons à l'amabilité du Professeur agrégé GUERIER une pièce de thyroïdectomie qui s'est avérée histologiquement un carcinosarcome. Ce spécimen (P. 55-128) ne comporte aucune structure osseuse, cartilagineuse, musculaire ou épidermoïde, aucune plage myxoïde, en sorte qu'on n'a pas affaire à une tumeur mixte. Par contre, on peut y constater trois ordres de cellules étroitement intriquées : il y a des zones uniquement formées de cellules claires du type polyodocyte vrai, à contours cellulaires nettement tranchés, à noyau tantôt moucheté, tantôt très hyperchromatique et augmenté de volume (fig. 64), qui ressemblent beaucoup à des polyodocytes hyperplasiés obtenus expérimentalement chez un de nos cobayes (cf. fig. 14. Il y a des secteurs comportant des éléments de type épithélial, à disposition tantôt papillaire, tantôt folliculaire (fig. 64), dont les noyaux sont fortement augmentés de taille, bourgeonnants, parfois monstrueux et dont le cytoplasme se colore modérément par l'éosine. Il y a, enfin, des plages d'éléments étirés fusiformes, groupés en faisceaux tourbillonnants et entourant de très nombreuses lacunes sanguines dont ils forment directement la paroi. Entre cette architecture sarcomateuse et les précédentes, on trouve des formes de passage. C'est ainsi (fig. 65) qu'on peut voir l'étirement des « cellules claires » donnant naissance aux cellules fusiformes.

On peut tirer quelques enseignements de ce cas. Si on compare ces lésions à celles de notre métastase de tumeur de HURTHLE (fig. 52, 53 et 54), on ne peut manquer d'être frappé par l'identité des « cellules claires » dans les deux cas, par leur liaison avec des cellules oxyphiles. Aussi émettons-nous l'idée que le polyodocyte, toujours en raison de son potentiel évolutif épithélial et conjonctif, peut être à l'origine de certains carcinosarcomes comme à celle de tumeurs mixtes. De sorte que le carcinosarcome pourrait résulter soit d'une prolifération maligne dans les deux sens du polyodocyte vrai, soit de la dégénérescence des formations épithéliales et conjonctives d'une tumeur mixte, elle-même induite par les transformations de polyodocytes mutants. Il y aurait donc des carcinosarcomes de première et deuxième intention, les uns et les autres sous la dépendance plus ou moins directe du système polyodocytaire. Nous sommes d'autant plus enclin à conclure dans ce sens qu'HAMPERL a pu soutenir avec des arguments valables le rôle capital des cellules myoépithéliales dans la constitution de deux carcinosarcomes mammaires qu'il a étudiés. On sait qu'à notre sens les éléments myoépithéliaux font partie du système polyodo-paraépithélial.

De ces longues considérations sur les tumeurs à polyocytes mutants (tumeurs mixtes et carcinosarcomes) nous retiendrons cette idée que les éléments épithéliaux et conjonctifs ne sont pas aussi radicalement distincts qu'on l'admet d'ordinaire, et aux remarques de CAILLIAU, citées quelques pages plus haut, font écho celles de VON EBNER sur « l'inanité du dessein d'établir délibérément une opposition fondamentale entre épithélium et tissu conjonctif » et celle de MARCHAND (pour qui *l'hypernéphrome* peut proliférer sous le masque de cellules fusiformes) : « l'image microscopique de sarcome fuso-cellulaire n'exclut pas sans autre examen une origine aux dépens de cellules épithéliales ».

LES TUMEURS PLURIFOCALES

Nous avons indiqué, en commençant ce chapitre de pathologie, qu'à côtés d'affections tumorales de secteur, il fallait faire place à des néoformations plurifocales, véritable maladie de système.

La rareté relative des tumeurs polyodocytaires de secteur explique que les tumeurs plurifocales de même origine ne soient pas extrêmement fréquentes. Cependant elles existent et seule l'ignorance d'un système reliant les « cellules claires » d'un grand nombre d'organes a pu faire méconnaître jusqu'à maintenant la place nosologique réelle de lésions qui restaient d'interprétation mystérieuse.

Remarquons d'abord que, s'il est exceptionnel de les rencontrer dans les glandes à faible contingent polyodocytaire, *les tumeurs multiples se voient avec une fréquence relative au sein de glandes comportant à l'état normal des groupements importants de polyodocytes*. Nous voulons parler essentiellement du pancréas et des parathyroïdes où la polyadénomatose est banale. (11 cas sur 140 dans la statistique de WOOLNER et coll.) Mais, fait digne de remarque, *l'hyperplasie parathyroïdienne à cellules « Wasserhelle » frappe toujours plusieurs glandes, souvent toutes* (12 cas sur 140 dans la série de WOOLNER).

Partant de cette constatation de base, nous sommes arrivé à un ensemble syndromique qui représente, croyons-nous, le plus remarquable exemple actuel de maladie du système polyodocytaire : *la pluri-adénomatose endocrinienne connue sous le nom de syndrome de LLOYD*.

Cette affection, qui n'a jusqu'ici reçu aucune explication satisfaisante, associe un adénome hypophysaire, soit acidophile (cas de CUSHING et DAVIDOFF 1927, KALBFLEISCH 1936-37, GERSTEL 1938, un cas de UNDERDAHL et coll. 1938), soit le plus souvent chromophobe (LLOYD 1929 ; KALBFLEISCH 1936-37 ; UNDERDAHL et coll. 1953 ; MARSHALL et SLOPER 1954) à des adénomes parathyroïdiens et à des adénomes insulaires, multiples en général.

Cliniquement, on peut voir s'intriquer, avec une importance variable, une symptomatologie hypophysaire (acromégalie, signes de tumeur intra-cranienne), une symptomatologie parathyroïdienne (ostéose), une symptomatologie pancréatique (hyperinsulinie), parfois une obésité hypogonadique. Mais plusieurs faits se greffent sur ce tableau général. C'est la constatation de signes de la série acromégalique (alors que le patient présentait un volumineux adénome chromophobe qui fut opéré et récidiva un an plus tard) dans l'observation de MARSHALL et SLOPER.

C'est dans le même cas, la coexistence d'un adénome papillaire du rein composé « de larges cellules vacuolisées » et d'un adénomyome prostatique. C'est également la présence d'un polypose gastrique (GERSTEL ; UNDERDAHL et coll.). On a pu parfois noter l'existence d'adénomes surrénaux.

Nous rangerons, à côté de ces cas, celui de GRENLEC et collaborateurs (1940) qui comportait une hyperinsulinie d'origine tumorale et un goître gauche avec signes d'hyperthyroïdie. Dans l'état actuel des connaissances endocrinologiques, la pluriadénomatose hypophyso-parathyro-insulaire n'a pas reçu d'interprétation satisfaisante. En effet, si l'on admet, comme certains tendent à le faire, que le trouble hypophysaire (ou hypothalamo-hypophysaire) conditionne l'ensemble de l'affection, on se heurte au dilemme suivant :

1° Si l'adénome est acidophile, l'hyperfonction somatotrope peut à la rigueur provoquer l'augmentation de volume des parathyroïdes, elle n'explique ni leur hyperfonction, ni surtout l'existence d'un hyperinsulinisme.

2° Si l'adénome est chromophobe, on conçoit encore plus difficilement, en raison de l'insuffisance anté-hypophysaire qui en résulte, qu'il puisse y avoir stimulation (directe ou non) d'autres glandes endocrines. En particulier, la perturbation du métabolisme glucidique liée au trouble pituitaire serait encore majorée dans le sens de l'hypoglycémie par l'hyperfonction du pancréas qui ne saurait, alors, être considérée comme réactionnelle.

L'hypothèse d'une « acromégalie fugitive » de BAILEY et CUSHING, soulevée par MARSHALL et SLOPER, n'apporte en aucune façon de solution valable à ce problème.

Par contre, compte tenu de ce que, dans les 5 cas de polyadénomatose de WOOLNER et coll., les tumeurs parathyroïdiennes étaient toujours formées de cellules principales et claires, on peut concevoir avec quelque raison qu'on se trouve en présence d'une maladie du système polyodo-parathyroïdial caractérisée par le développement de tumeurs plurifocales à polyodocytes vrais (adénome chromophobe + adénomes parathyroïdiens à cellules claires + adénomes insulaires à cellules B) ou à polyodocytes vrais et pré-polyodocytes (adénome éosinophile).

La publication récente de MOLDAWER, NARDI et RAKER (1954) de cas semblables avec une certaine incidence familiale renforce encore notre conviction. L'apparition concomitante de tumeur rénale à cellules claires et de polypes gastriques, que nous avons signalée plus haut est également une preuve que d'autres secteurs polyodocytaires, non endocriniens, peuvent prendre part au processus.

On nous fera peut-être le reproche de n'avoir pas de la sorte éclairci le *primum movens* de cette affection. Nous en concevons volontiers, en faisant remarquer que la cause initiale des maladies du système réticulo-endothélial à caractère plurifocal n'est pas non plus connue à l'heure actuelle.

La rédaction de ce travail était terminée lorsque nous avons pu prendre connaissance d'un travail de WERMER concernant une seconde observation familiale de polyadénomatose hypophysaire, para-thyroïdienne et insulaire.

Notre conviction qu'un pareil syndrome représente une maladie du système polyodocytaire, frappé dans plusieurs de ses secteurs, se trouve encore renforcée par ce cas nouveau. Il s'agit d'une famille comportant le père et quatre filles. Le premier, mort d'une perforation d'ulcère peptique, présentait, comme l'autopsie l'a démontré, une adénomatosose des flots pancréatiques et des *cellules équivalentes du duodénum*. Les quatre filles avaient toutes une tumeur hypophysaire. L'autopsie de l'une d'entre elles, qui était acromégale, permit de préciser qu'il s'agissait d'un adénome mixte de l'hypophyse à la fois *éosinophile et chromophile*. Chez la même personne, on trouvait une hyperplasie adénomateuse des quatre parathyroïdes, des flots pancréatiques et *duodénaux*. Les trois autres filles souffraient, chacune, d'hyperinsulinisme et présentaient toutes un ulcère peptique.

Cette remarquable observation, en administrant la preuve que non seulement les éléments polyodocytaires des glandes endocrines faisant partie du système, mais encore ceux d'autres secteurs, peuvent être intéressés dans ces syndromes, confirme d'une manière éclatante notre sentiment qu'en pareil cas on a affaire à *une maladie de système*.

Enfin, nous voudrions ici poser une question. On sait que les métastases intra-thyroïdiennes sont peu fréquentes (1,9 des carcinomes selon ABRAMS, SPIRO et GOLDSTEIN, 1950) ; comment se fait-il, dans ces conditions, que la tumeur qui essaime le plus volontiers dans le parenchyme thyroïdien soit précisément l'*hypernéphrome* ? Et ne peut-on admettre que, si dans certains cas il s'agit bien de foyers secondaires, dans d'autres on se trouve en réalité en présence d'une prolifération bifocale du système polyodocytaire ? Déjà LEROUX avait écrit en 1936 : « Notons qu'on a pu décrire dans la littérature des cas d'hypernéphromes des régions bucco-rhino-pharyngées qui ne sont vraisemblablement que des tumeurs à cellules claires d'origine salivaire ». Nous nous demandons, dans le même esprit, si certaines de ces « métastases » ne sont pas, en réalité, des hyperplasies de

cellules claires thyroïdiennes évoluant de façon simultanée avec la tumeur rénale. Ainsi s'expliquerait l'observation de KOLODNY qui a rapporté un cas de métastase d'hypernéphrome suivi de guérison définitive après thyroïdectomie. Et la réflexion de LINTON remarquant en 1926 que, sur 55 cancers thyroïdiens authentiques, 8 avaient l'aspect d'un hypernéphrome, prend dans cette perspective un relief tout particulier.

Nous avons eu l'avantage de publier avec C. ROMIEU, E. THIBAUD, et J. GARY-BOBO quelques remarques à propos de deux cas de métastases de cet ordre. Ces observations mériteront d'être reprises sous l'aspect particulier que nous indiquons ici ; mais, dès maintenant, il est bon de noter que la plupart des auteurs qui se sont intéressés aux métastases intra-thyroïdiennes signalent la très grande fréquence, dans les antécédents de leurs malades, de goîtres souvent accompagnés d'un état plus ou moins marqué de dysthyroïdie. Etant donné ce que nous avons pu constater expérimentalement et ce que de nombreux chercheurs ont noté concernant la présence des diverses variétés de « cellules claires » au cours d'états thyroïdiens fonctionnels allant de la maladie de Basedow au myxœdème, en passant par les thyroïdites chroniques, on peut se demander effectivement si, chez certains de ces malades atteints d'hypernéphrome, il ne s'agissait pas de la prolifération de deux secteurs du système polyodo-paraépithélial plutôt que de la métastase dans la thyroïde d'un foyer rénal initial.

Sans doute, cette conception méritera-t-elle d'être confirmée par une étude précise de cas de cet ordre, puisque certains de ceux qui ont été publiés comportaient des foyers secondaires nombreux et diffus affirmant le potentiel métastatique de l'hypernéphrome, obligeant à conclure qu'il peut exister des métastases intra-thyroïdiennes vraies de cette nature.

CONCLUSIONS

Les recherches que nous avons entreprises sur le système décrit par FEYRTER nous ont conduit aux conclusions suivantes :

1° Les éléments décrits par cet auteur comme ayant la valeur d'un système endocrinien périphérique diffus s'observent dans les conditions physiologiques d'une manière particulièrement nette au sein d'organes dont l'activité est intense et l'équilibre fonctionnel constamment remanié comme les glandes endocrines.

2° Dans des circonstances spéciales, nous les avons observés aussi dans l'épithélium des plexus choroïdes et de l'épendyme. Ce fait qui représente une forte présomption en faveur de l'origine ectodermique neurogène, joint à un certain nombre d'autres particularités et notamment l'aptitude à la métaplasie pavimenteuse ou conjonctive, nous incite à envisager avec faveur le point de départ de ces éléments dans la crête neurale. On sait, en effet, que cette formation embryonnaire transitoire, située entre le futur épiderme et le tube neural, donne naissance à des éléments nerveux (sympathique, gaine de SCHWANN, méninges molles), à des éléments cutanés (mélanoblastes) et participe à l'élaboration du mésenchyme (méssectoderme ou ectomésenchyme).

Notre hypothèse se fonde sur des considérations comparables à celles que MASSON tire de l'étude des tumeurs dysgénétiques primitives du rein pour soupçonner le blastème rénal de dériver de la crête ganglionnaire qui n'est autre que la crête neurale.

3° Le concept d'un « système des cellules claires » établi par FEYRTER nous paraît légitime : la réaction identique à l'hormone somatotrope de la plupart des éléments qui y sont englobés, leur participation simultanée à des processus pathologiques (adénomatose multiple) justifient le groupement des divers secteurs en une unité fonctionnelle.

4° Les caractères cytologiques qui ont fait désigner les constituants du système sous le nom de « cellules claires » sont assez inconstants pour inciter à modifier la terminologie. Nous avons cru devoir proposer, pour distinguer les diverses variétés évolutives, les noms de pré-polyodocyte, polyodocyte et polyodocyte mutant, le système lui-même étant appelé polyodo-paraépithélial, appellations évoquant à la fois la plasticité de ces cellules et leur situation topographique.

5° Nous souscrivons à l'opinion de FEYRTER d'une double fonction de ce système : endocrine et paracrine. Il nous apparaît comme représentant un stade particulier, neuro-hormonal, de l'intégration. Localement (fonction paracrine), il semble élaborer par certains de ses éléments des principes lytiques en favorisant la diffusion (héparine ? acide hyaluronique ?), cependant que, d'autre part, il témoigne d'aptitudes à l'édification (formation d'organites) et, peut-être, d'une influence sur la circulation locale, sur les processus d'élimination dans les canaux excréteurs, sur la synergie endo-exocrine dans les glandes mixtes. A distance (fonction endocrine) il participe à des actions sur des organes effecteurs variés. Certains de ses constituants auraient une influence sur la circulation trans-synaptique de l'influx nerveux. L'ensemble de ces fonctions parcellaires nous paraît s'intégrer dans une fonction générale de sensible locale et de cible que nous nous représentons comme liée à une double polarité nerveuse et sécrétoire. Véritable équivalent d'une synapse à la jonction de la « voie axiale » hormonale de MÉAXS et du système neuro-végétatif, le système polyodo-paraépithélial serait capable de « réfléchir » les incitations métaboliques sur des voies hormonales longues

et courtes ou sur une voie nerveuse, et réciproquement, peut-être, de répondre à une stimulation nerveuse par des sécrétions à action locale ou à distance.

6° A l'état pathologique, on a pu incriminer ce système à l'origine de l'entéropathie neuro-endocrinienne (BOHN et FEYRTER) et de certains de ses aspects particuliers (appendicite neurogène de MASSON, syndrome argentaffine de DURIEUX et PERRUCHIO). Sa participation à la physio-pathologie de la schizophrénie (WOOLEY et SHAW), de certaines avitaminoses (VETTER, SCHUMANN), de l'hypertension (FEYRTER), de l'anémie pernicieuse (CERANKE et FEYRTER) demande à être approfondie.

Mais c'est surtout dans le domaine de l'Oncologie que le système polyodo-paraépithélial semble riche de perspectives. Les délicats problèmes de la métaplasie, avec ses vastes chapitres des tumeurs mixtes et des carcinosarcomes nous paraissent à reconsidérer. L'origine soupçonnée dans la crête neurale des éléments du système nous paraît faire d'eux ces « cellules transitionnelles » dont KROMPECHER, dès 1908, soupçonnait l'existence à l'origine des carcinosarcomes et qu'il supposait douée à la fois des potentialités de la cellule épithéliale et de celles de la cellule conjonctive.

(Travail du Laboratoire de Pathologie et Thérapeutique Générales, Professeur P. PAGÈS).

BIBLIOGRAPHIE

- ABRAMOW. — *Zbl. Path.*, 12, 926, 1901.
- ABRAMS H.L., SPIRO R. et GOLDSTEIN N. — Métastases in carcinoma. Analysis of 1000 autopsied cases. *Cancer*, 3, 74, 1950.
- ACKERMAN L.V. — Oncocytoma of the parotid gland. *Arch. Path.*, 36, 508, 1943.
- ADAMS D.J. et HARRISON R.G. — *J. Anat.*, 87, 257, 1953.
- ADLER L. — *Arch. Exp. Path. Pharmac.*, 86, 159, 1920.
- ALBRIGHT F., BLOOMBERG E., CASTLEMAN B. et CHURCHILL E.D. — Hyperparathyroidism due to diffuse hyperplasia of all parathyroid glands, rather than adenoma of one. Clinical studies on 3 such cases. *Arch. Int. Med.*, 54, 315, 1934.
- ALEXANDROV W. — *Arch. Russ. Anat. Histol. Embryol.*, 9, 3, 1930.
- ALESCHIN B. — La colloïde intra-cellulaire dans les cellules thyroïdiennes. Recherches sur l'hormone thyroïdienne. *Bull. Hist. Ap.*, 12, 179, 207.
- ALLARA E. — *Monit. Zool. Ital.*, suppl. 48, 115, 1938. — *Z. Zellforsch.*, 29, 138, 1939. — *Riv. Biol.*, 42, 185, 1950.
- ALLEGRAZZA A. — *An. Anat. norm. et patol.*, 1, 242, 1947.
- ALTMANN H.W. — Die parafollikuläre Zelle der Schilddrüse und ihre Beziehungen zu der Gelben Zelle des Darmes. *Beitr. path. Anat.*, 104, 419, 1940.
- ANDERSSON O.A. — *Arch. Anat. Physiol. anat. Abt.*, 177, 1894.
- ANDREASSI G. — *Ricerche morf.*, 18, 459, 1940.
- APITZ K. — Die Geschwülste und Gewebsmissbildungen der Nierenrinde. *Virchow's Archiv.*, 311, 2/3, 285, 1943.
- APOLANT H. et EHRLICH P. — Experimentelle Beiträge zur Geschwülstlehre. A weitere Erfahrungen über die Sarkomentwicklung bei Mäusecarcinomen. *Berl. klin. Wchnschr.*, 43, 37, 1906.
- ASKANAZY M. — Contribution anatomo-pathologique à la connaissance de la maladie de Basedow plus spécialement en ce qui concerne l'atteinte musculaire éventuelle. *Deutsch. Arch. für klin. Med.*, 61, 118, 1898.

- AZERAD E. — Chapitre thyroïde in *Encyclopédie médico-chirurgicale*. Vol. Glandes endocrines.
- BABER E.C. — Contributions to the minute anatomy of the thyroid gland of the dog. *Phil. Tr. Londres.*, 166, 557, 1877.
Researches on the minute structure of the thyroid gland. *Phil. Tr. Londres.*, 172, 577, 1881-1882.
- BAILEY P. et CUSHING H. — *Am. J. Path.*, 4, 545, 1928.
- BAILLIF R. N. — *Amer. J. Anat.*, 61, I, 1937.
- BAKAY L. von. — *Zbl. Path.*, 82, 233, 1944-1945.
Virchow's Arch., 314, 329, 1947.
Arch. Path., 45, 447, 1948.
- BARGMANN W. — Die Langerhans'schen Inseln des Pankreas. *Handb. der mikrosk. Anat. des Menschen*, herausgeg. von W. v. Möllendorff, Bd. 6, 2^{me} partie, 1939.
Zur Histologie des Inseladenoms. *Z. Zellforsch.*, 29, 562, 1939.
Histol. und. Mikr. Anat. der Menschen. Bd II Stuttgart, 1951.
- BARNES A.C. — The simultaneous occurrence of carcinoma and sarcoma in the same uterus. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 41, 135 1941.
- BARRY J. — *Thèse méd. Lyon*, n° 169, 1943.
- BASTENIE P.A. — Histophysiologie de la thyroïde normale et pathologique. Congrès français de Médecine, 27^{me} Session, Genève, 1949.
- BASTENIE P.A. et ROOST G. — Valeur fonctionnelle des îlots interstitiels de la thyroïde du cobaye. *C.R. Soc. Biol.*, 3, 513, 1935.
- BAUER W.H. et BAUER J.D. — Classification of glandular tumors of salivary glands. Study of one hundred forty-three cases. *Arch. Path.*, 55, 328, 1953.
- BAUMANN A. — Über das sogenannte insuläre Gangorgan in der Bauchspeicheldrüse der Säugetiere, insbesondere des Pferdes. *Z. mikrosk. anatom. Forschung*, 46, 223. 1939.
Zur Anatomie des Inselorganes beim Säugetiere insbesondere beim Pferd. *Z. mikrosk. anatom. Forschung*, 46, 249, 1939.
- BECHER H. — Über Wirkung und Bedeutung besonderer regulatorischer Einrichtungen an der Arteriola afferens der menschlichen Niere. *Anat. Anz. Erg. H.* 83, 134, 1936.
Über besondere Zellgruppen und das Polkissen am Vas afferens in der Niere des Menschen. *Z. Mikrosk.*, 53, 205, 1936.
Über die Blutzirkulation in der Niere und die Wirkung des Polkissens in den Arteriolae afferentes. *Sitzungsber. Ges. Naturwis. Marburg.*, 71, 95, 1936.

- Zeigen der « Zellinseln » an vier mikroskopischen Präparaten menschlicher Nieren verschiedener Herkunft. *Anat. Anz. Erg. H.*, 85, 252, 1938.
- Über die paraportalen und paravaskulären Zellengruppen in der Niere. *Morph. Jb.*, 85, 324, 1941.
- BECKER W.H. et NUSELET H. — A propos de quelques observations remarquables d'hyperinsulinisme. *Deuts. med. Wochenschr.*, 76, n° 51, 1613, 1951.
- BENAZZI M. — *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 27, 296, 1929.
- BENCOSME S. — *Anat. Rec.*, 115, 282, 1953.
- BERBERICH J. et FISCHER-WASELS B. — In Hdb. der inneren Sekretion de Hirsch. Bd. I, 337, Leipzig 1932.
- BERGMANN M. SHATZ B.A. et FLANCE I.J. — Apical pulmonary carcinoma and tuberculosis; the value of sputum cell in the differential diagnosis. *J.A.M.A.*, 138, 798, 1948.
- BERKHEISER S.W. et CLOUGH D.M. — Oxyphilic adenoma of the parotid gland. *Cancer*, 7, n° 4, 660, 1954.
- BERNARD W. — La thyroïde au cours de la grossesse. *Rev. Fr. Endoc.*, 5, 395, 1927.
- BIEDL A. — Innere Sekretion. 1 vol., Berlin, 1916.
- BLOUNT R.F. — *J. exp. Zool.*, 100, 79, 1945.
- BOECKE I. — Innervationstudien XII. Das Problem der interstitiellen Zellen in der nervösen Endformation. *Acta Neerlandica Morphol. norm. et pathol.*, 5, n° 2, 1943.
- BOHN H. et FEYRTER F. — Zur Klinik und Pharmakologie der Darmcarcinoïde. *Klin. Wochenschr.*, n° 34, 1942.
- BOUDIN G., CASTAIGNE P. et SABOURAUD O. — Hyperinsulinémie par adénome langheransien. *Soc. Méd. Hôp. Paris.*, 19 mai 1950.
- BOULET P., SERRE H., MIROUZE J., VALAT G. et BARJON P. — Anémie mégaloblastique résistante aux antipernicieux. Guérison après exérèse d'une tumeur gastrique. *Soc. Sc. Méd. et Bio. Montpellier*, 27 mai 1955.
- BROUSSY J. et BARRY J. — La cellule entéro-chromo-argentaffine. *Biologie médicale*, 34, n° 1-2-3, 8, 1944.
- BRUNGER H. — *Mitt. Grenz. Med. und. Chirurg.*, 28, 213, 1915.
- BUCHNER F. — Inselzelladenom des Pankreas mit Hypoglykaemie bei Diabetes. *Klin. Wochenschr.*, 2, 1494, 1932.
- Das System der Hellen-Zellen. *Review of German Sc.* 1939-1946. *Général Pathology*, 2, 177, 1948.
- BURKL W. — Sind die Silberzellen der Langerhans'schen Inseln mit den alpha-Zellen identisch? *Acta Anatomica*, 12, fasc. 4, 358, 1951.

- CAHANE M. et CAHANE T. — Etat d'hyperfonctionnement thyroïdien obtenu chez le rat par lésion infundibulaire. *Rev. Endocr.*, 479, 1946.
- CAMERON A.T. — Recent advances in endocrinology. Londres, 1945, 5^{me} édition.
- CAMPENHOUT E. van. — Etude sur le développement et la signification morphologique des îlots endocrines du pancréas chez l'embryon de mouton. *Arch. de Biol.*, Liège 35, 45, 1925.
Contribution à l'étude de l'histogénèse du pancréas chez quelques mammifères. *Arch. de Biol.*, Liège 37, 121, 1927.
- CAMPENHOUT E. van, CORNELIS G. et DEULIN Th. — L'action des sels de cobalt sur les îlots endocrines du pancréas du cobaye. *Ann. Endocrinologie*, 15, n° 2, 89, 1954.
- CARMICHAEL A. — Squamous epithelial rest in the hypophysis cerebri. *Arch. Neurol. and Psych.*, 26, 966, 1931.
- CASTLEMAN B. et MALLORY T.B. — The Pathology of the parathyroid gland in hyperparathyroidism. A Study of 25 cases. *Am. J. Pathol.*, II, I, 1935.
- CAZAL P. — Les glandes endocrines rétro-cérébrales des insectes. *Bul. Biol. de France et de Belgique*, Supl. XXXII, 1948.
- CEELEN W. *Beitr. z. Pathol. Anat. und allg. Path.*, 69, 1921.
- CHAPMAN E.M. — *West J. Surg. Gynecol. Obstetr.*, 56, 47, 1948.
- CHARIPPER H.A. et GORDON A.S. — *Vitamins and Hormones*, 5, 273, 1947.
- CHRISTIE A.C. — Three cases illustrating the presence of argentaffin (Kultschitzky) cells in the human gall-bladder. *J. Clin. Path.*, 7, 318-321, novembre 1954.
- CHRISTOPHERSON W.M. — Oncocytoma of the parotid gland. *Arch. Path.*, 48, 96, 1949.
- CLARA M. et CANAL F. — Histochemische Untersuchungen an den Körnchen in den basalkörnigen Zellen des Darmepithels. *Z. Zellforsch.*, 15, 801, 1932.
- CLARK W.H. Jr, STERNBERG W.H. and SMITH R.C. — The histogenesis of malignant mixed tumors of Müllerian origin. (mixed mesodermal tumor of the uterus) (Abstr.). *Cancer Research*, 12, 254-255, 1952.
- CLUTE H.M. et WARREN S. — The prognosis of thyroid cancer. *Surg. Gynec. and Obst.*, 60, 861, 1935.
- COLLIN R. — Neurosécrétion hypothalamique et hydrencéphalocrinie. *Rev. Méd.*, Nancy, 78, 538, 1953.
Sur l'excrétion de produits hypophysaires dans le liquide céphalo-rachidien. *Rev. Fr. Endocrin.*, 4, n° 4, 1926.
La neurocrinie hypophysaire. *Bul. Assoc. anat.*, 3^{me} réunion, Nancy, I, 36, 1951.

- COLVIN S.H. Jr. — Certain capsular and subcapsular mixed tumors of the kidney herein called « capsuloma ». *J. Urol.*, 48, 585-600, 1942.
- CORDIER R. et LISON L. — Etude histochimique de la substance chromo-argentaforme de la cellule de Kultschitzky. *Bull. Hist. appl.*, 7, 140, 1930.
- COUJARD, LEPAGE et SCHRAMM. — *Bul. As. Gynecol. et Obst.*, 15^{me} Congrès, 4, n° 3, 522, 1952.
- COURRIER R. — Contribution à l'histologie physiologique du corps thyroïde. *C.R. Soc. Biol.*, 1, 869, 1932.
- CUSHING H. et DAVIDOFF L.M. — Monographie du *Rockefeller. Inst. f. Méd. Rs.*, n° 22, 1927.
- DELARUE J., DEPIERRE R. et PAILLAS J. — Les prétendus adénomes bronchiques sont des épithéliomas à stroma remanié. Identification d'une tumeur bronchique à cellules myo-épithéliales. *Presse Méd.*, 60, n° 22, 469, 1952.
- DELEUZON R. — Myasthénie et maladie de Basedow. *Thèse Montpellier*, 1953
- DETRIE Ph. — Les tumeurs argentaformes à activité endocrinienne. *Presse Méd.*, 64, 49, 1138, 20 juin 1956.
- DIXON C.F. et DOCKERTY M.B. — Carcinosarcomatodes of the uterus. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 39, 128, 1940.
- DOBBERSTEIN J. et MATTHIAS D. — *Berl. und Münch. tierärztl. Wschr* 251, 1953.
- DUNCAN A.S. et FAHMY E.C. — Sarcoma botryoides of the vagina and cervix in children ; a report of 2 cases and a plea for early clinical diagnosis. *J. Obst. Gynaec. Brit. Emp.*, 60, 87, 1953.
- DURANTE et ROULLAND. — *Gynécologie*, 20, 389, 1921.
- DURIEUX J. et PERRUCHIO P. — Carcinoïdes appendiculaires et système argentaforme. *Biologie médicale*, 42, 51^{me} année, n° 6, 1953.
- EDMUNDS W. — Experiments on the thyroid and parathyroid glands. *J. of. Phys.*, 1895 et *J. of. Pathol.*, 1898-1899-1901-1903-1907.
- EGGERT B. — Morph. und Histophysiol. der norm. Schilddrüse. Leipzig, 1938.
- EHRENBRAND F. — Untersuchungen über Genese und Funktion der parafollikulären Zellen der Schilddrüse. *S. mik. Anat. Forsch.*, 60, n° 3, 337, 1954.
- EHRlich P. et APOLANT H. — Beobachtungen über maligne Mäusetumoren. *Berl. Klin. Wchschr.*, 42, 871, 1905.

- EISENBERG A.A. et WALLERSTEIN H. — *Arch. Pathol.*, 13, 716, 1932.
- ELSE J.E. — *J.A.M.A.*, 89, 2153, 1927.
- ELSE J.E., GROW H.M. et LEMERY C.W. — *Endocrinology*, 10, 165, 1926.
- ERDHEIM J. — Zur normale und pathologische Histologie der Glandula thyroidea, parathyroidea und hypophysis. *Beitr. z. path. Anat.*, 33, 158, 1903.
Pathologie des Hypophysengeschwülste. *Ergeb. der allg. Path. und pathol. Anat.*, 21, 482, 1926.
- EROES G. Untersuchungen über die klinische und biologische Bedeutung der « argentaaffinen » Zellen des Magen-Darmtraktes. Die Bedeutung der « argentaaffinen » Zellen des Magen-Darmtraktes bei der perniziösen Anämie. *Wien. Klin. Wchschr.* S. 1119-1227, 1933.
- ERSPAMER V. — Die entochromaffinen Zellen der Gallenwege in normalen und pathologischen Zuständen. *Virchow's Arch.*, 297, 70, 1936.
Cellule entero-chromaffini e cellule argentofile nel pancreas dell'uomo e dei mammiferi. *Z. Anat.*, 107, 574, 1937.
Caratteristiche delle cellule entero-chromaffini tipiche e delle cellule pre entero-chromaffini argentofile. *Anat. Anz.*, 86, 379, 1938.
- ESKELUND V. — Insulomes sans métastase doués d'activité hormonale. Insulomes sans métastase et sans activité hormonale. *Acta Pathol. et Microbiol. Scandinavica*, 29. Fasc. 4, 426, 1951.
- EULER (Von), LILJESTRAND et ZOTTERMANN. — Über dem Reizmechanismus der Chemorezeptoren in Glomus Caroticum. *Acta. Phys. Scand.*, 1, 383, 1941.
- EWING J. — *Neoplastic Diseases ; a Treatise of Tumors.* Saunders et Cie Ed. Philadelphie, 1928, 3^{me} édition.
- FALIN L. — *Beitr. path. Anat.*, 93, 516, 1934.
- FASELLA F. — *Ricerche Morf.*, 14, 491, 1935.
- FAZZARI I. — *Monit. Zool. Ital.*, 43, 350, 1932.
- FERIZ H. — Ein Beitrag zur **Histopathologie** der tuberösen Sklerose *Virchow's. Arch. f. path. Anat.*, 278, 690-769, 1930.
- FERNER H. — Über die Entwicklung der Langerhans'schen Inseln nach der Geburt und die Bedeutung der versilberbaren Zellen im Pankreas. *Z. mikrosk. anat. Forsch.*, 44, 451, 1938.
Weitere Untersuchungen über die Bedeutung der Silberzellen in den Langerhans'schen Inseln des Menschen. 47. Vers. Anat. Ges. Budapest. *Anat. Anz.*, 88, Erg. H., 104, 1939.
Beiträge zur Histobiologie der Langerhans'schen Inseln des Menschen mit besonderer Berücksichtigung der Silberzellen und ihrer Beziehung zum Pankreasdiabetes. *Virchow's Arch.*, 309, 87, 1942.

- Die A-und B-Zellen in den Inseln als Entstehungsorte der antagonistischen Wirkstoffe Glucagon und Insulin. *Mikroskopie*, 6, 1, 1951.
- Das Inselssystem des Pankreas. Georg Thime, Stuttgart, 1952.
- FEROLDI J. et BRETTE R. — Les parathyroïdes dans le rhumatisme chronique. *J. Méd. Lyon*, 28, n° 651, 135, 1947.
- FEROLDI J. et CABANNE F. — Adénome oxyphile (oncocytome de la parotide) *Soc. Anat. de Paris*, 3 mars 1955.
- FEYRTER F. — Über diffuse endokrine epitheliale Organe. Tag. D. Nord. Und Ostdeutschen Pathologen. Dresde. 19-2-1938.
- Zbl. inn. Med.*, 545, 1938.
- J.A. Barth*, Leipzig, 1938.
- Über die Becher'schen Zellhaufen. *Morphologisches Jb.*, 88-65, 1942.
- Über die These von den peripheren endokrinen Drüsen. *Wien Zeitschr. f. inn. Med.*, H. 1, 10, 1946.
- Über die argyrophilen Epithelzellen des Menschen. *Vrh. Deutsche Ges. Path.*, 33 Tag., Kiel, 155, 1949.
- Über das urogenitale Helle-Zellen-System des Menschen *Zeitschr mikrosk. Anat. Forsch.*, 57, 324, 1951.
- Zur Frage der Hellen-Zellen der menschlichen Gebärmutter-schleimhaut. *Virchow's Arch.* 321, 134, 1952.
- Zum Begriff der Helle-Zellen-Systeme. *Frankf. Zeitschr. f. Path.* 63, 259, 1952.
- Über die These von den peripheren endokrinen (parakrinen) Drüsen. *Acta neurovegetativa*, 4, 409, 1952.
- Über die peripheren endokrinen (parakrinen). Drüsen des Menschen W. Maudrich. Wien. Düsseldorf. 1953.
- FEYRTER F. et CERANKE P. — Über die Pathogenese der Anaemia perniciosa. *Wien. Zeitschr. f. Ann. Med.*, 47, 1948.
- FISCHER W. — Die Nierentumoren bei der tuberösen Hirnsklerose *Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path.*, 50, 235-282, 1911.
- FITE G.L. — Classification of tumors of the kidney. *Arch. Path.*, 39-37-41, 1945.
- FLORENTIN P. — Recherches sur l'histologie et l'histophysiologie de la glande thyroïde des mammifères. *Thèse Nancy*, 1932.
- FOOTE F.W. (Jr) et FRAZELL E.L. — Tumors of the major salivary glands. *Cancer*, 6, 1065, 1953.
- FRANSSSEN R. — Eine parathyroïdea-ähnliche Geschwulst der Ohrspeicheldrüse. *Zentralbl. allg. Path.*, 56, 13, 1932.
- FRAZELL E.L. et DUFFY Jr. — Hürthle-Cell cancer of the thyroid. *Cancer* 4, n° 5, 952, 1951.
- FRIEDMAN N.B. — Cellular involution in the thyroid gland. The significance of Hürthle cells in myxedema, exhaustion atrophy, Hashimoto's disease and reactions to irradiation, thiouracil therapy and subtotal resection. *J. Clin. Endocrinol.*, 9, 874, 1949.

- FROHLICH F. — Die « Helle-Zelle » der Bronchialschleimhaut und ihre Beziehungen zum Problem der Chemoreceptoren. *Frankf. Z. Path.*, 60, 517, 1949.
- FULTON, MAYNARD et WEST. — Tissue mast cells in the hamster. *J. of Physiol G.B.*, 124, n° 2, 291, 1954.
- GAEDE K. et FERNER H. — Zur funktionellen Bedeutung des sog. « Insulären Gangorgans » von Feyrter. *Klin. Wochenschr.*, 621, 1950.
- GAEDE K., FERNER H. et KASTRUP H. — Über das zweite Kohlenhydratstoffwechsellhormon der Bauchspeicheldrüse (Glucagon) und seine Herkunft aus dem alpha-Zellen-system. *Klin. Wochenschr.*, 388, 1950.
- GAILLARD J.P. Hormones regulating growth and differentiation in embryonic explants. *Act. Scient. et Industr.*, n° 923, 1942.
- GAMBARO P. — *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 49, 327, 1943.
- GARNIER M. La glande thyroïde dans les maladies infectieuses. *Thèse Paris*, 1899.
- GAUDIER, GRANDCLAUDE et LAMBRET. — *An. Anat. Path.*, 8, 68, 1931.
- GEIPEL P. — Zur Kenntnis der gutartigen Bronchialtumoren. *Frank. Z. Path.*, 42, 516, 1931.
- GENNES L. de, BRICAIRE H., SIMON E. et TOURNEUR R. — Hyperparathyroidie maligne subaiguë par épithélioma parathyroïdien. *Sem. Hôp. Paris*, 25, n° 33, 1393, 1949.
- GENNES (L. de) et MATHIEU DE FOSSEY. — La Sécrotinine. Un nouveau médiateur chimique. *Presse méd.*, 64, 46, 1066-1068, 9 juin 1956.
- GENOVA R. — *Monit. Zool. Ital.*, 40, 525, 1929.
- GERALDES BARBA F. — Histofisiologia da tiroideia. *Med. Diss. Lisbonne*, 1950.
- GERSTEL G. — *Frank. Z. Path.*, 3, 485, 1938.
- GETZOWA S. — Über die Glandula parathyroidea. intra-thyroideale Zellhaufen derselben, und Reste der post-branchialen Körpers. *Virchow's Arch. f. path. Anat.*, 188, 181, 1907.
- GEUER C. — *Z. Anat. Entw.-Gesch.*, 95, 473, 1931.
- GHIGI C. — *Arch. Ital. Anat. Embriol.*, 40, 268, 1938. *Ricerche Morf.*, 19, 17, 1942.
- GILMOUR. — Normal histology of parathyroid. *J. of Path. and Bact.*, 1, 1939.
- GLASS M. and GOLDSMITH J.W. Jr. — A review of ninety-four mixed mesodermal tumors of the uterus: with report of an additional case. *Am. J. Obst. Gynec.*, 41, 309-317, 1941.
- GLEBINA H. — *Z. Zellforsch.*, 25, 99, 1937.

- GODWIN M.C. — *Amer. J. Anat.*, 60, 299, 1936-1937.
- GOLDNER J. — *Arch. Anat. Histol. Embryol.*, 4, 487, 1925.
- GOODFRIEND M.J. et LAPAN B. — Carcinosarcoma of the uterus. *N.-York, St. J. Med.*, 50, 1139, 1950.
- GOORMAGHTIGH N. — Les segments neuro-myo-artériels juxta-glomérulaires du rein, *Arch. Biol. (Fr.)*, 43, 575, 1932.
L'appareil neuro-myo-artériel juxta-glomérulaire du rein. Ses réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinaire. *C.R. Soc. Biol.*, 124, 293, 1937.
La fonction endocrine des artéioles rénales. Louvain, Lib. R. Fonteyne, 1944.
- GORDON I. — L'origine du trophoblaste placentaire et la fonction de la gonadotrophine placentaire. *Lancet*, 806, 1949.
- GORNAK K.A. — Un cas d'adénome des îlots pancréatiques. *Klin. Med.*, 30, n° 3, 77, 1952.
- GLELENC D.P., LLOYD J.G., BRUECKEN A.J., MAC ELLROY W. S. — Adénome des îlots de Langerhans avec hyperinsulinisme associé à un adénome de la thyroïde. *Am. J. Surg.*, 112, n° 3, 378, 1940.
- GRICOUROFF G. — Interprétation et classification des tumeurs des glandes salivaires. *Sem. Hôp. Paris*, 28, 72, 2909, 1952.
- GRISEMANN. — Die Hellen-Zellen in der Uterusschleimhaut. *Beitr. path. Anat.*, 108, 153, 1942.
- GUINET P. — Etude histologique du corps thyroïde dans la maladie de Basedow et le goitre toxique. *Thèse Lyon*, 1943.
- GUIZZETTI P. — Sulla porzione linguiforme dell'hypofisis cerebri nell'uomo e sui di li cordoni di epitelio pavimentoso stratificato. *Lo sperim.*, 79, 73, 1925.
- HALPENNY J. et THOMPSON F.D. — On the relationship between the thyroid and parathyroid. *Anat. Anz.*, 1909.
- HALPERN B.N. — Libération d'histamine et mastocytes. *Soc. Anat. de Paris*, 3 mars 1955.
- HAM A.W. et HAIST R.E. — *American J. Pathology*, 17, 787, 1941.
- HAMPERL H. — Über die gelben (chromaffinen) Zellen im gesunden und kranken Magendarmschlauch. *Virchow's Arch.*, 266, 509, 1927.
Die Fluoreszenzmikroskopie menschlicher Gewebe. *Virchow's Arch.*, 292, 1, 1934.
Über das Vorkommen von Onkocyten in verschiedenen Organen und ihren Geschwülsten. *Virchow's Arch.*, 298, 327, 1936.
- HARRISSON R.G. — *Anat. Anz.*, 85, 5, 1938.
- HARTMANN et PEYRON. — Un cas d'épithélioma utérin présentant des caractères typiques du corticosurrénalome. *Gyn. et Obst.*, 1, 1, 1920.

- HEDON L. — Certitudes et hypothèses sur les fonctions du pancréas. *Montpellier Médical*, 3^{me} Série, 54, n° 5, nov. 1953.
- HEIDENHAIM M. — *Anat. Anz. Erg.-H.*, 54, 141, 1921.
- HELLWIG C.A. — Morphological changes in exophthalmic goiter following the use of Lugol's solution. *Surg. Gyn. Obst.*, 173, 1928.
Lymphadenoid goiter. *Arch. of Path.*, 25, 1928.
- HERTZLER A.E. — *Am. J. Surg.*, 44, 358, 1939.
Diseases of the thyroid gland. H. Kimpton éd., Londres 1929.
- HERXHEIMER G. and REINKE F. — Pathologie des Krebses. *Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat.* 16 Abt. 2 : I, 343, 1912, pp. 280-282.
- HESSLBERG C. — *Frankf. Z. Path.*, 5, 322, 1910.
- HILL R.P. et MILLER F.N. Jr. — Combined mesenchymal sarcoma and carcinoma (carcinosarcoma) of the uterus. *Cancer*, 4, 803, 1951.
- HOCHBERG L.A., GRAYZEL D., BERSON S.L. et ROSENBERG S. — Multiple primary tumors with fibrosarcoma and coexisting carcinoma of the lung. *Arch. Surg.*, 59, 166, 1949.
- HOEPKE H. — Die Rolle des reticulo-endothelial Systems bei der Abwehr von Spontantumoren. *Verhdl. der deutsch. path. Gesellschaft*, 1954.
- HOERSTADIUS S. — The Neural Crest. Its Properties and Derivatives in the Light of Experimental Research. *Oxford University Press*, Londres, 1950.
- HOFF F. — Klinische Physiologie und Pathologie. *Libr. Georg. Thime*, Stuttgart, 1950 et 2^{me} édition, 1952.
- HORN R.C. — Hurthle Cells tumors of the thyroid. *Cancer*, 7, n° 2, 1954.
- HORSLEY V. — *Lancet*, 2, 1163, 1886.
- HRUBY J. — *Z. mikr. anat. Forsch.*, 49, 626, 1941.
- HUCKEL R. — Eine ungewöhnliche Adenomform der Parotid. *Verhandl. deutsch. path. Gesellsch.*, 25, 342, 1930.
- HUGUENIN R. et WELTI. — Intérêt biologique de l'étude des goîtres exophtalmiques traités par radiothérapie. *Presse Méd.*, 1612, 1933 et 2^{me} Conf. Int. du goître, Berne, 1933.
- HURTHLE K. — Beiträge zur Kenntniss des Sekretionsvorgänge in der Schilddrüse. *Arch. für die ges. Physiol.*, 56, 1, 1894.
- JACKSON C.M. — *Amer. J. Anat.*, 19, 305, 1916.
- JACOBSON W. — Argentaffine Zellen und perniciose Anaemie. *J. Path.*, 49, 1, 1939.

- JOFFE H.H., ECKMANN T.F. et WELLSA H. — Chorioepithelioma, mixed mesodermal tumors and leiomyosarcoma of the uterus, three case reports. *Minnesota med.*, 31, 789, 1948.
- JOST A. — La physiologie de l'hypophyse fœtale. *Biol. Méd.*, 40, 205, 1951.
- JUSTIN-BESANÇON L. et KLOTZ H.P. — Nanisme myxoédémateux secondaire à un adénome chromophile de l'hypophyse. Etude biologique avant et après exérèse. Comm. 1^{er} Congrès int. de Méd. int. Paris, 1950. *Sem. Hôp. Paris*, 26, n° 65, 3164, 1950.
- KALBFEISCH H.H. — *Frank. Z. Path.*, 1, 462, 1936-37.
- KARSNER H.J. — Human Pathology. Lippincott et C^{ie} Ed., Philadelphie, 1926.
- KAUFMANN E. — *Spezielle path. Anat.*, Bd. 2, 1922.
- KELLER R., ANGEL H.W. et KELLER B. — La signification des cellules claires trouvées dans certains épithéliomas pavimenteux stratifiés du col de l'utérus. *Soc. Gynécol. et Obstétr.*, Strasbourg, 1934.
- KELLY J.W. — Metachromasy in the eggs of fifteen lowere animals. *Protoplasma*, 43, n° 4, 329, 1954.
- KLIATCHKO V.R. — A propos du syndrome hypoglycémique. *Klinik. Méd.*, 30, n° 3, 61, 1952.
- KIRPICZNIK J. — Ein Fall von tuberöser Sklerose und gleichzeitigen multiplen Nierengeschwülsten. *Virchow's Arch. f. Path. Anat.*, 202, 358-376, 1910.
- KLOSE H.G. — *Z. Wiss. Zool.*, 155, 46, 1942.
- KOHN A. — Morphologie der inneren Sekretion und der inkretorischen Organe. Handb. der norm. und pathol. Physiol. *Bethe-v. Bergmann Bd.*, 16, S. 3, 1930.
- KOHN J. — Die Epithelkörperchen. *Ergebn. Anat. und Entw.*, 1889-1900.
- KON Y. — Über die Silberreaktion der Zellen. *Libr. G. Fischer*, Iena, 1933.
- KULKA E.W. and DOUGLAS G.W. — Rhabdomyosarcoma of the corpus uteri ; report of a case, associated with adenocarcinoma of the cervix, with review of the litterature. *Cancer*, 5, 727, 1952.
- LASOWSKY J.M. — *Virchow's Arch.*, 259, 68, 1926.
- LEBOWICH R.J. and EHRLICH H.E. — Mesodermal mixed tumors of the corpus uteri : report of a case with a review of the literature. *Surgery*, 10, 411, 1941.
- LEIPERT Th. — Neuere Ergebnisse zur Atheroskleroseforschung. *Acta neurovegetativa*, 10, n° 4, 429, 1955.

- LENNOX B. — The large-cell small-acinar thyroid tumor of Langhans and the incidence of related cell groups in the human thyroid. *J. Path. and Bact.*, 60, 295, 1948.
- LEROUX R., LEROUX-ROBERT J. et DILLANGE P. — Etude analytique des éléments constitutifs des tumeurs dites mixtes des glandes salivaires. *Bull. Assoc. Fr. pour l'étude du cancer*, 22, 490, 1933.
- LEROUX R. et LEROUX-ROBERT J. — Essai de classification architecturale des tumeurs des glandes salivaires. *Bull. Assoc. Fr. pour l'étude du cancer*, 23, 308, 1934.
- LEROUX R. et LEROUX-ROBERT J. — Les tumeurs dites mixtes des glandes salivaires et des autres formations glandulaires cervico-faciales. *An. d'Oto-Laryngologie*, 55, 113, 1936.
- LEVI G. — *Tratatto di Istologia*, 1946, 3^{me} édition.
- LEVITT T. — The Thyroid. E. et S. Livingstone ed. Edimbourg et Londres, 1954.
- LIEBOW A.A. et TENNANT R. — Mesodermal mixed tumors of the body of the uterus. *Amer. J. Path.*, 17, 1, 1941.
- LINDER F. — Über blutdrucksteigernde Nierentumoren. *Klin. Wochenschr.*, 498, 1947.
- LISA J.R., HARTMANN H., BAYER I. et BONARD L.D. — Carcinosarcoma of the uterus. *An. Surg.*, 127, 738, 1938.
- LITMAN S. — Contribution à l'étude des épithéliomas de l'appendice. Thèse Paris, 1939.
- LLOYD P.C. — *Bul. J. Hopkins. Hosp.*, 14, 1, 1929.
- LOBENHOFFER. — *Mitt. Grenzgeb. Med. Chir.*, 20, 650, 1909.
- LOUBATIÈRES. A.L. — Relations entre les fonctions internes et externes du pancréas. Rapport au 19^{me} Congrès de l'Assoc. d'étude du foie, Genève, 1955 et *Rev. int. d'Hépatologie*, 5, n° 2, 173, 1955.
- LUCIEN M., PARISOT J. et RICHARD G. — *Traité d'Endocrinologie*, Doin et C^{ie}, édit., Paris, 1927.
- LUDWIG P. — Über die intertubulären Zellhaufen der menschlichen Niere. *Frankf. Z. Path.*, 58, 1, 1944.
- LUDWIG K.S. — Stellen die « nh Zellen » Sunder-Plassmann eine besondere Epithelzellart in der Schilddrüse dar ? *Schweiz. Zeitschr. für All. Path. und Bakt.*, 14, fasc. 3, 324, 1951.
- Beiträge zur Schilddrüsenstruktur : II. Gibt es inter-oder para-follikuläres Epithel in der Schilddrüse ? *Acta Anatomica*, Bâle, 19, 28, 1953.
- Beiträge zur Schilddrüsenstruktur : III. Zur Frage der Makrothyrocyten in der Schilddrüse nebst histophysiologischen Bemerkungen. *Acta Anatomica*, Bâle, 20, 1, 1954.
- LUNA E. — *Monit. Zool. Ital.*, supp. 43, 247, 1932.

- LUSTIG A. — *Monit. Zool. Ital.*, supp. 2, 13, 1891. — *Arch. Ital. Biol.* 15, 291, 1891. — *Lo Sperimentale*, 45, 84, 1891.
- MARINE D. — The thyroïd, parathyroids and thymus, in *Special Cytology* de Cowdry. P. B. et Ohber Edit., New-York, 1932, 2^{me} édition, vol. 2.
- MARSHALL A.H.E. et SLOPER J.C. — *J. Pathol. Bacteriol. G.B.*, 68, n° 1, 225, 1954.
- MARTIN J.F., DECHAUME J. et RAVAUULT P.P. — Carcinoides intestinaux et cellules de Kultschitzky. *J. Méd. Lyon*, 415-430, 20 juin 1925.
- MARTIN J.F., FEROLDI J. et CABANNE F. — Sur deux nouveaux cas de tumeurs mixtes de l'orbite. *Soc. Anat. Paris*, 5 janvier 1956.
Les carcinoides de l'ovaire. *Ann. Ana. Path.*, 1, 1, 19-33, janvier-mars 1956.
- MARZA V.B. et DOBRESKO D. — Epithélioma de l'utérus à cellules claires. *An. Ana. Path.*, 16, n° 8, 1023, 1939-40.
- MASSON P. — La glande endocrine de l'intestin chez l'homme. *C. R. Acad. Sc. Paris*, 158, 59, 1914.
Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses. *Ann. d'Ana. Path.*, 3, 417-453, 657-696, 1926.
Carcinoids (Argentaffin-cell tumors) and nerve hyperplasia of the appendicular mucosa. *Amer. J. Path.*, 4, 181, 1928.
La « cellule claire » de l'épiderme normal. *Mikroskopie*, 3, 129, 1948.
My conception of cellular naevi. *Cancer*, 4, n° 1, 1951.
- MASSON P. — Les Tumeurs. Maloine, éd., 1923.
- MAUKSCH H. — *Anat. Anz.*, 54, 248, 1921.
- MAWAS J. — *Bibl. Anat.*, 21, 236, 1911.
- MAXIMOW. — *Virchow's Arch.*, 256, 813, 1925.
- MAXIMOW A.A. et BLOOM W. — A Textbook of Histology. Philadelphie et Londres, 1948, 5^{me} édition.
- MEANS J.H. — The integrative action of the endocrine System. *An. of int. Med.*, 34, n° 6, 1311, 1951.
- MAIJLING. — *Acta Neerlandica Morphol. norm. et pathol.*, 1, 193, 1938.
- MELICOW M.M. — Classification of renal neoplasms : a clinical and pathological study based on 199 cases. *J. Urol.*, 51, 383-385, 1944.
- MEZA-CHAVEZ L. — Oxyphilic granular cell adenoma of the parotid gland (Oncocytoma) ; report of five cases and study of oxyphilic granular cell (oncocytes) in normal parotid glands. *Amer. J. Path.*, 25, 523, 1949.
- MICHAUD L. — *Virchow's Arch.*, 191, 63, 1908.

- MOEDLINGER G. — *Z. Zellforsch.*, 33, 358, 1943-45.
- MOLDAWER M.P., NARDI G.L. et RAKER J.W. — Concomitance of multiples adenomas of the parathyroids and pancreatic islets, with tumor of the pituitary : a syndrome with familial incidence. *Am. J. Med. Sci.*, 228, n° 2, 190, 1954.
- MONTET (C. de). — Recherches sur la sclérose tubéreuse. *Encéphale*, 3, 97, 108, 1908.
- MORITZ A.R. — *Amer. J. Path.*, 7, 37, 1931.
- MOTTA-COCO A. — *Monit. Zool. Ital.*, 11, 86, 1900. — *Anat. Anz.*, 19, 88, 1901.
- MURAKAMI R. — *Jap. J. Zool.*, 3, 38, 1930-31.
- NEAL M.P., HORTON C.E. et DIETRICH K.D. — Carcinosarcoma of the uterus, with report of case. *South. M. J.*, 43, 693, 1950.
- NEUMANN K.H. — Quantitativer Beitrag zur Morphologie der Becher'schen oder intertubulären Zellgruppen der menschlichen Niere. *Z. Zellforsch.*, 34, 520, 1949.
- NIEBERLE Z. — *Kielforsch.*, 39, 113, 1933.
- NONIDEZ J. — The origin of the « parafollicular » cell, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. *Amer. J. Anat.*, 49, 479, 1932.
 News observations of the parafollicular cells of the mammalian thyroid. *Anat. Record.*, 53, 339, 1932.
 The « parenchymatous » cells of Baber, the « protoplasmareichen » cells of Hürthle and the « parafollicular » cells of mammalian thyroid. *Anat. Record.*, 56, 131, 1933.
- NORRIES E.H. — *Amer. J. Anat.*, 20, 411, 1916.
- OHKUBO K. — *Jap. J. Med. Sci. Y. Anat.*, 5, 47, 1935.
- PAGÈS P. et PAGÈS A. — Remarques sur l'histologie des craniopharyngiomes. Réunion des Soc. d'Oto-Neuro-Ophthalmologie, Toulouse, 27 mars 1955.
- PAGÈS A. et GARY-BOBO J. — Cellules « claires » et tumeurs malignes. *Presse Méd.*, 64, 23, 548-550, 21 mars 1956.
- PAAL H. et KLEIN H.O. — *Beitr. Path. Anat.*, 91, 322, 1933.
- PARMLEY C.C. et HELWIG C.A. — *Arch. Surg.*, 53, 190, 1946.
- PATZELT V. — Das endokrine System und die Zwischenzellen. *Libr. Springer*, Vienne, 1947.
 Zur Feyrter's These von der peripheren endokrinen Organen und dem « Helle-Zellen-Organ ». *Wien. Klin. Wchschr.*, 66, n° 20, 21 mai 1954.
- PAUT A. — Le carcinoïde de l'appendice. *Thèse*, Montpellier, 1955.

- PELIZZI G.B. — Studdi clinici e anatomo-pathologici sull'idiozia. *Ann. di Freniat.*, 10 : 61-95, 97-139, 193-224, 293-326, 1900 ; 11 : 1-34, 97-129, 193-224, 289-316, 1901.
- PETER K. — Untersuchungen über Bau und Entwicklung der Niere 1, H.I., 1, 1909.
Die Nierenkanälchen des Menschen und einiger Säugetiere Libr. G. Fischer, Iena, 1927.
- PEYRON. — *Bull. Assoc. Fr. Etude Cancer*, 13, 349, 1924.
- PICCO A. — Il Cancro della tiroide. *'Omnia Medica*, Sup. 30, 1952.
- PITCHUGIN. — *Virchows' Archiv.*, 280, 136, 1931.
- PODACK M. — Beiträge zur Histologie und Funktion der Schilddrüse. *Med. Diss.*, Königsberg, 1892.
- POMPEN A.M., JANSEN C.A. et DHONT J. — Adénomes des îlots de Langerhans et grossesse. *Acta Méd. Scand.*, 124, n° 4, 334, 1946.
- PONSE K. — L'histophysiologie thyroïdienne. Rapport à la Réunion des endocr. de langue française, Paris, 1951. *Ann. d'endocr.*, 12, n° 3, 266, 1951.
- PRETL K. — Zur Frage der Endokrinie der menschlichen Vorstehdrüse. *Virchow's Arch.*, 312, 392, 1944.
- PRIESEL A. — Über Gewebsmissbildungen in der Neurohypophyse und am Infundibulum des Menschen. *Virchow's Archiv.*, 238, 423, 1922.
- PRIESTLEY J.T., COMFORT M.W. et RADCLIFFE J. — Pancréatectomie totale pour hyperinsulinisme dû à un adénome des îlots. *An. of. Surg.*, 119, n° 2, 211, 1944.
- PUECH A., PAGES A. et HERTAULT J. — Données anatomiques et fonctionnelles sur le pancréas exocrine du vieillard. *Rev. Fr. de Gérontologie*, 1, 81, 1955.
- RAWSON R.W., MAC ARTHUR J.W. et JANET W. — *J. Clin. Endocrinol.*, 7, 235, 1947.
- RAWSON A.J., HOWARD J.M., ROISTER H.P. et HORN R.C. — Tumors of the salivary glands : a clinicopathological Study of 160 cases. *Cancer*, 3, 445, 1950.
- RAYMOND N. — Présence of parafollicular cells in the thyroid of the Rabbit. *Anat. Record*, 53, 1932.
- RICHARDSON K.C. — *Proc. Soc. Roy. Londres*, S.B., 123, 153, 1939-40.
- RIENHOFF W.F. — *Arch. Surg.*, 19, 986, 1929.
Contrib. Embryol. Carneg. Inst., 21, 97, 1930.
- RINDONE A. — *Monit. Zool. Ital.*, 37, 113, 1926.

- RIOPELLE J.L. — Considérations sur la nature et sur la provenance du prétendu « hypernéphrome vrai du rein ». *Union méd. du Canada*, 74, 889-896, 1945.
- Epithélio-sarcome du rein gauche avec fibro-myo-lipome du même rein, et fibrome théco-cellulaire de l'ovaire homolatéral. Origine rénale du prétendu hypernéphrome vrai du rein. *Rev. Canad. de Biol.*, 4, 40-65, 1945.
- Sur les tumeurs rénales connues sous le nom d'hypernéphromes vrais (true kidney hypernephroma des auteurs américains). Théorie rénale de leur origine. *Rev. Canad. de Biol.*, 4, 66-103, 1945.
- RIOPELLE J.L. — The nature and origin of the so-called true kidney hypernephroma. *Cancer*, 4, n° 4, 789, 1951.
- RIVIÈRE A. — Contribution à l'étude anatomique du corps thyroïde et des goîtres. *Thèse*, Lyon, 1893.
- ROEMER H. — Karzino-Sarkom des endometrium mit Knorpelbildung. *Zentralbl. f. Gynäk.*, 65, 1497, 1941.
- ROGG. — Carcinom und Carcinoïd der Appendix. *Z. f. Krebsforsch.*, 12, 1913.
- ROMEIS B. — Besprechung des Buches P. Sunder-Plassmann's Basedow. Studien. *Münch. med. Wchschr.*, 88, 45, 1941.
- ROMIEU CL., THIBAUD E., PAGES A. et GARY-BOBO J. — A propos du marquage par les radio-isotopes dans les cancers secondaires de la thyroïde. *Soc. Sc. Méd. Montpellier*, 19 mars 1954.
- ROMIEU CL., PAGES A., GARY-BOBO J. et POURQUIER H. — Remarques histo-cliniques à propos d'un cancer thyroïdien d'évolution lente. *Soc. Sc. Méd. Biol. Montpellier*, 1^{er} juillet 1955.
- ROGERS H.M. et KEATING F.R. Jr. — Primary hypertrophy and hyperplasia of the parathyroid glands as a cause of hyperparathyroidism. *Am. J. Med.*, 3, 384, 1947.
- ROUSSY G. — Les lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow. 24^{me} Congrès des Al. et Neurol. de langue française, Strasbourg, 1920 et *Rev. Neuro.*, 918, 1920.
- ROUSSY G. et MOSINGER M. — Traité de neuro-endocrinologie. Masson et C^{ie}, Paris, 1946.
- Les îlots para-malpighiens de l'hypophyse humaine. Leur histogénèse et leur intérêt. *Rev. Neurol.*, 1, 731, 1935.
- ROUSSY G. et CLUNET. — Hyperplasie compensatrice expérimentale du corps thyroïde chez le chien et le singe. *Rev. Neuro.*, 1, 793, 1914.
- Lésions du corps thyroïde dans la maladie de Basedow. *Annales de Méd.*, 395, 1914.
- ROUX G. — Les tumeurs mixtes de la parotide. *Thèse*, Montpellier, 1921.

- SAFAR P. — Über die argyrophilen Epithelzellen der menschlichen Magenschleimhaut. *Frankf. Z. Path.*, 61, 371, 1950.
- SANTON P. et MILLOT J.L. — Dégénérescence maligne d'un adénome parathyroïdien éosinophile au cours d'une maladie de Recklinghausen. *An. d'Anat. Path.*, 10, 813, 1933.
- SALTIKOW. — Beiträge zur Kenntniss der Karzinoïden Darmtumoren. *Ziegler's Beitr.*, t. 14.
- SANDERSON-DAMBERG E. — *Frankf. Z. Path.*, 6, 312, 1911.
- SANDRITTER W. et KLEIN K.H. — Über argyrophile Zellen in der Schilddrüse. *Frankf. Ztschr. für Path.*, 65, 204, 1954.
- SAPHIR O. and VASS A. — Carcinosarcoma. *Am. J. Cancer*, 33, 331, 1938.
- SCHARRER E. et SCHARRER B. — Über Drüsen, Nerven Zellen und neurosekretorische Organe bei Wirbellose und Wirbeltieren. *Biol. Rev. Cambridge Philos. Soc.*, 12, 185, 1935.
- SCHEIDEGGER S. — Karzinom und Sarkom der gleichen Lunge, Beitrag zur Entstehung multipler Primartumoren. *Beitr. Z. Path. Anat. u. z. allg. Path.*, 104, 402, 1940.
- SCHLEMMINGER W. — Über die Hellen-Zellen in der Tube. *Beitr. Path. Anat.*, 108, 131, 1943.
- SCHMIDT J.E. — Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie einiger Zellarten der Schleimhaut des menschlichen Darmkanals. *Arch. mikrosk. Anat.*, 66, 12, 1905.
- SCHNEIDER H. — Über die Endophytie des Gelbe-Zellen Organs im Bereich des Zwölffingerdarmes. *Beitr. path. anat.*, 106, 129, 1941.
- SCHUMANN. — *Z. Mikrosk. anat. Forschung.*, 45, 233, 1939.
- SENDRAIL M. — Les hyperinsulinies. *J. Med. Fr.*, 31, n° 4, 1948.
- SEVERINGHAUS A.E. — *Z. Zellforsch.*, 19, 653, 1933.
Res. Pub. Assen. Nerv. Ment. Dis., 17, 69, 1938.
- SHANKLIN W.M. — The Incidence and Distribution of Cilia in the human pituitary with a description of micro-follicular Cysts derived from Rathke's Cleft. *Acta Anatomica*, 11 ; fasc. 2-3, 361, 1951.
- SHAPPER A. — Über die sogenannten Epithelkörperchen. *Arch. für. Mikr. Anat.*, 1895.
- SHARPLES W. — Note on relatively high number of argentaffin cells in mucosa of human stomach. *Anat. Record.*, 91, 237, 1945.
- SHAUW R.C. — *Brit. J. Surg.*, 39, 25, 1951.
- SILVA HORTA J. (da). — Gynécomastie et mastopathie hystique (Anatomie pathologique et pathogénie). *Sem. Hôp. Paris Arch. d'Anat. Path.*, 31, n° 2, A. 69, 1955.

- SIMARD L.C. — Sur les relations des cellules argentaffines avec les nerfs du plexus périglandulaire. *The Royal Society of Canada*, Section V, 99, 1933.
- Sur les relations des cellules argentaffines de l'intestin avec les nerfs chez l'embryon de veau. *Arch. Anat. Microsc.*, 30, 235, 1934.
- Les complexes neuro-insulaires du pancréas humain (Neuro-érinie et fonction para-ganglionnaire). *Arch. Anat. Microsc.*, 33, 49, 1937.
- Le complexe neuro-insulaire du pancréas chez les mammifères adultes. *Rev. Canad. Biol.*, 1, 2, 1942.
- SKORPIL F. — Über das Cystadenoma papillare der grossen und kleinen Speicheldrüsen. *Frank. Ztschr. Path.*, 55, 39, 1941.
- Über das Vorkommen von sog. hellen Zellen (Lamprozyten) in der Milchdrüse. *Beitr. Path. Anat.*, 108, 378, 1943.
- SMITH R.D. et STORKEY W. F. — *Endocrinology*, 27, 621, 1940.
- SOBOTTA J. — Hdb. der Anat. der Menschen Bd, 6, III Abt. des Von Bardelebens. Jena, 1915.
- SOULA L.C. — L'équilibre glycoémique. *Le Sang*, 8, n° 9, 1933.
- SPEMANN H. — Experimentelle Beiträge zur einer Théorie der Entwicklung, Berlin, 1936.
- Embryonic Développement and Induction. New Haven, 1938.
- SPOTTEL W. — *Z. Anat. Entw. Gesch.*, 59, 606, 1929.
- STAUDACHER-DALLE ASTE E.V. — *Z. Zellforsch.*, 31, 513, 1941 a
31, 526, 1941, b, 31, 537, 1941 c.
- STEFKO W.H. — *Z. Mikr. Anat. Forsch.*, 16, 295, 1929.
- STEINER H. — *Wien Z. inn. Med.*, 29, 172, 1948.
- STERNBERG W.H., CLARK W.H. Jr et SMITH R.C. — Malignant mixed müllerian tumor (mixed meso-dermal tumor of the uterus) : a study of eleven cases (Abstr.). *Am. J. Path.*, 27, 756, 1951.
- STEWART F.W., FOOTE F.W. et BECKER W.F. — Muco-Epidermoïd Tumors of salivary glands. *An. Surg.*, 122, 820, 1945.
- STOHR Ph. Jr. — Mikroskopische Studien zur Innervation des Magen-darmkanales I-V. *Z. Zellforsch.*, 12, 66, 1930 ; 16, 123, 1932 ; 21, 243, 1934 ; 27, 341, 1937 ; 34, 1, 1948.
- Lehrbuch der Histologie, Libr. Springer, Berlin, 1951.
- Zusammenfassende Ergebnisse über die mikroskopische Innervation des Magen-darmkanales. *Erg. Anat. und Entwicklungsgesch. in. C. Elze Bd.*, 34, 250, 1952.
- STOSSICK. — Untersuchungen an Magen u. Bauchspeicheldrüse des Menschen mit dem Tannin... *Z. mikr. anat. Forsch.*, 52, 1942.

- STOUT A.P. — Carcinoid tumors of the rectum derived from Ersparmer's pre-enterochrome cells. *Am. J. of Path.*, 18, 993-1008, 1942.
Mesenchymoma : the mixed tumor of mesenchymal derivatives. *Ann. Surg.*, 127, 278, 1948.
- STOUT A.P., HUMPHREYS G.H. et ROTTENBERG I.A. — A case of carcinosarcoma of the esophagus. *Am. J. Roentgenol.*, 61, 461, 469, 1949.
- STUBENRAUSCH L. von. — *Ziegler's Beitr. z. Path. Anat.*, 92, 499, 1933.
- SUNDER-PLASSMANN P. — Über neuro-hormonale Zellen des Vagus-systems in der Schilddrüse. *Deutsche Z. Chir.*, 252, 210, 1939.
Basedowstudien. *Libr. J. Springer Berlin*, 1941.
Zum Basedow-Thymus-Problem III. Weiteres zur Biologie, Pathologie, und Klinik des nh-Zellsystems. *Deutsche Z. Chir.*, 255, 523, 1942.
- SUTHERLAND E.W. et de DUVE Ch. — Origin and distribution of hyperglycemic-glycogenolytic factor of pancreas. *J. biol. Chem.*, 175, 663, 1948.
- TAKAGI K. — Une étude cytologique de la glande thyroïde du chien. *Folia. Anat. Japon.*, 1, 69, 1922.
- TEDESCHI C.G., HOLTHAM W.H. et MINOR C.L. — Mixed hypernephroid tumors of the kidney (metanephromas). *J. Urol.*, 61, 981-996, 1949.
- TEHVER I. — Cellules de Nüssbaum et Stöhr, cellules entéro-chromaffines. *Bul. Histol. Appl.*, 6, 97, 1929.
Über die entero-chromaffinen Zellen der Haussäugetiere. *Z. Mikrosk. anat. Forsch.*, 21, 462, 1930.
- TERBRUGGEN A. — Untersuchungen über Inselapparat und Inseladenome des Pankréas, insbesondere über die Zelltypen bei Diabetes mellitus und Spontanhypoglykämie. *Virchow's Arch.*, 315, 407, 1948.
- THERET C. — Le pancréas endocrine et les agressions à distance. *Biol. Méd.*, 42, 6, 609, 1953.
- THOMAS F. — L'histophysiologie de la glande thyroïde humaine à la lumière des tests morphologiques nouveaux. *Arch. Biol.*, 45, 189, 1934.
- THOMPSON F. D. — *Philos. Trans. B.*, 201, 91, 1910.
- THOMPSON A.S. et BRYANT H.C. — Histogenesis of Papillary cystadenoma lymphomatosum (Warthin's Tumor) of the Parotid Salivary gland. *Am. J. Path.*, 26, 807, 1950.
- TRENDELENBURG P. — Die Hormone. Ihre Physiologie und Pharmakologie. Bd 2, Berlin, 1934.
- TSCHASSOWNIKOW S. — 1914 (Cité d'après LASOWSKY 1926).

- TURCHINI J. — Contribution à l'étude des organes ou glandes X des crustacés décapodes. 14^{me} Congrès international de Zool., Copenhague 1953 et C.R. de l'Union libre des Univers. Suisses, *Acta Anatomica*, 19, 383, 1953.
- Parenté d'éléments nerveux et d'éléments endocriniens sous les pédoncules oculaires de crustacés décapodes. *C. R. Assoc. Anat.*, 41^{me} Réunion, Gênes, 12-14 avril 1954.
- TURCHINI J., BROUSSY J. et JOURDAN A.E. — *Arch. Soc. Sc. Med. et Biol. Montpellier*, 15, 174, 1934.
- TUZET O., LOUBATIERES R. et PAVANS de CECCATTY M. — Les cellules nerveuses de l'éponge *Sycon raphanus* O. s. *C.R. Acad. des Sciences*, 234, 1934, 1952.
- UHLENHUTH E. — The growth of the thyroid and post-branchial body of the Salamander. *Am. J. of Gen. Physiol.*, 6, 597, 1924.
- Die Morphologie und Physiol. der Salamanderschilddrüse *Arch. F. Entwmech*, 109, 611, 1927.
- UNDERDAHL L., WOOLNER L. et BLACK H. — Les adénomes endocriniens multiples : Report de 8 cas dans lesquels les parathyroïdes, l'hypophyse et les îlots de Langerhans du pancréas étaient atteints. *J. of Clin. endocr.*, 13, n° 1, 10, 1953.
- VACIRCA F. — Cité d'après Allara, 1939.
- VANDYKE J. H. — *Anat. Rec.*, 88, 369, 1944. *Amer. J. Anat.*, 76, 201, 1945.
- VERDOZZI C. — *Ricerche Morf.*, 11, 171, 1931 ; 12, 383, 1932 ; 14, 1, 1935.
- VERDOZZI C. et NOVELLI A. — *Boll. Soc. ital. Biol. sper.*, 25, 1332, 1949.
- VETTER. — *Z. mikr-anat. Forschung*, 42, 555, 1937 ; 43, 623, 1938 ; 47, 33, 1940.
- VIALLI M. et ERSPAMER V. — Cellules entéro-chromaffines e cellule basigranulose acidofile nei Vertebrati.
- Ricerche istochimiche. *Z. f. z. und mikrosk. Anat.*, 19, 743, 1933. *Boll. Soc. Med. Chir. Pavia.*, 48, 399, 1934. *Archives intern. Pharmac. et Therap.*, 52, 1936.
- Contributo alla migliore conoscenza istochimica delle cellule entéro-chromaffines. *Arch. Ital. Anat. e embriol.*, 37, 431, 1936.
- VICARI E.M. — *Anat. Rec. Supp.* III, 64, 53, 1936 ; *Anat. Anz. Erg. II.*, 83, 35, 1936-1937.
- Anat. Rec.*, 67, 6, 1936-1937 ; 68, 281, 1937.
- VINCENT S. — *Lancet*, 2, 348, 1906.
- Ergebn. Physiol.*, 11, 218, 1911.

- VOGLER E. — Über das basillare Helle-Zellen-Organ der menschlichen Brustdrüse. *Klin. Medizin.*, 2, 159, 1947.
- VOGT W. — Identifizierung von Substanz D.S. mit 5. Oxy Tryp-tamin. *Arch. Exp. Path. und Pharmac.*, 222, n° 4, 427, 1954.
- WAELE. — *Thèse*, Zurich, 1913.
- WALLRAFF I. — Zur Frage der Endokrinie des Feyrter'schen « insu-lären Gangorganes ». *Klin. Wochenschr.*, 1056, 1942.
- WALTER R.I. et MINZ N. — Carcinosarcoma of the uterus. *J. Mt. Sinai Hosp.*, 16, 393, 1949-1950.
- WARD G.E. et HENDRICK J.W. — Diagnosis and treatment of tumors of the head and neck Williams, Wilkins et C^{ie} ed., Baltimore, 1950.
- WATSON D. — *Lancet*, 1, 1137, 1910.
- WATSON P.P. — Carcinoma and sarcoma in the same uterus. *Am. J. Obst. and Gynec.*, 45, 1025, 1943.
- WATZKA M. — Über die Verbindungen inkretorischer und neuro-gener Organe. *Anat. Anz.*, 71, 185, 1931.
- WEBER F. — Ein Karzinosarkom der Lunge. *Zentralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 72, 113, 1939.
- WEGELIN C. — Chap. Thyroïde, in Hdb. der. Spez. path. Anat. und Histol. Henke-Lubarsch. Bd. 8. Berlin, 1926.
- WELCH W.H. et HALSTED W.S. — *Med. rec.*, 34, 368, 1888.
- WELTI, HUGUENIN R. et BARRAYA. — Etude histologique des parathyroides après thyroïdectomie totale expérimentale. *An. Anat. Path. Norm. Mem. Chir.*, 13, 2, 1936.
- WERMER P. — Genetic aspects of adenomatosis of endocrin glands. *Amer. J. Med.*, 16, n° 3, 363, 1954.
- WEYMOOTH R.J. et BAKER J.L. — The presence of argyrophilic granule in the parenchymal cells of the parathyroid glands. *Anat. Rec.*, 119, n° 4, 519, 1954.
- WILENSKI A.O. et KAUFMANN P.A. — Hürthle cell tumor of the thyroid gland. *Surg. Gynec. et Obst.*, 66, 1, 1938.
- WILL E. — Über die Frage der Entstehung des Lungenkrebses auf dem Boden der Lungentuberkulose, insb. über den sog. Nar-benkrebs der Lunge. I.D. Würzburg; 1939.
- WILLIAMS R. G. — *Amer. J. Anat.*, 62, 1, 1937-1938.
Anat. Rec., 73, 307, 1939.
J. Morph., 65, 17, 1939.
- WILLIAMSON G.S. — *Brit. J. Surg.*, 13, 466, 1925-1926.

- WILLIAMSON G.S. et PEARSE I.H. — The Pathological classification of goiters. *J. Path. and Bact.*, 361, 1925.
The structure of the thyroid gland in man. *J. Path. and Bact.*, 26, 459, 1923.
- WILLIS R.A. — Pathology of Tumours. C.V. Mosby et Cie Ed., St-Louis, 1948.
- WILSON G.E. — *Anat. Rec.*, 37, 31, 1927-1928.
- WOERNER C.A. — *Anat. Rec.*, 71, 33, 1938.
- WOMACK N.A. — Pré-operative and post-operative treatment of toxic goiter. *Arch. Surg.*, 1, 1123, 1940.
Thyroiditis. *Surgery*, 16, 1944.
- WOOLNER L.B., KEATING F.R. et BLACK B.M. — Tumors and hyperplasia of the parathyroid glands. *Cancer*, 5, n° 6, 1069, 1952.
- YOVANOVITCH B.Y. — Adénocarcinome langheransien avec hyperinsulinisme. *Sem. Hôp. Paris*, 29, n° 14, 707, 1953.
- ZAND N. — Les plexus choroïdes. Masson, édit., 1930.
- ZECHEL G. — Destruction follic. in the normal thyroid of dog with consideration upon the relation between the follic. and interfollicular cells. *Surg. Gynec. and Obst.*, 52, 228, 1931.
Experimental regeneration of the thyroid gland. *Surg. Gynec. and Obst.*, 55, 12, 1931.
Cellular study of the thyroid gland. *Surg. Gynec. and Obst.*, 54, 1, 1932.
- ZEISS O. — Mikr. Untersuchungen über der Bau der Schilddrüse. Med. Diss. Strasbourg, 1877.
- ZIELINSKA M. — *Virchow's Arch.*, 136, 170, 1894.
-
-
-

TABLE DES MATIÈRES

Préface.	3
------------------	---

PREMIÈRE PARTIE

<i>Etat présent du système des cellules claires.</i>	5
I. — Le système des cellules claires : données actuelles.	7
II. — Discussion critique et orientation personnelle	43

DEUXIÈME PARTIE

<i>Résultats de nos recherches personnelles.</i>	55
I. — Cellules claires et craniopharyngiomes.	57
II. — Cellules claires et corps thyroïde.	71
III. — Cellules claires du pancréas et des glandes salivaires.	107
IV. — Cellules claires de la glande mammaire.	129
V. — Cellules claires de topographies diverses.	142

TROISIÈME PARTIE

<i>Essai d'interprétation personnelle.</i>	157
I. — Le système des cellules claires : conception d'ensemble.	159
II. — Pathologie du système des cellules claires.	197
Tumeurs localisées.	205
Tumeurs plurifocales.	255
Conclusions.	261
Bibliographie.	265

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !

En ma qualité de Censeur de tour,
j'ai lu la Thèse ayant pour titre :

ESSAI SUR LE SYSTÈME DES
« CELLULES CLAIRES » DE
FEYRTER.

Je pense que la Faculté peut en
permettre l'impression.

Montpellier, le 15 juillet 1955

P. CAZAL

Vu :

Montpellier, le 15 juillet 1955.

Le Doyen,

G. GIRAUD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 18 juillet 1955

Le Recteur.

Pour le Recteur :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université :

E. CANALS.

*La Faculté de médecine de Montpellier déclare que les opinions émises
dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme
propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni
improbation.*

IMPRIMERIE Paul DÉHAN
MONTPELLIER
